

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-100-113>

Особенности формирования естественного и поствакцинального противодифтерийного антитоксического иммунитета

Е. А. Шмелёва*, Т. Н. Попова, А. В. Сафронова

ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского»
Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. На фоне эпидемиологического благополучия по дифтерийной инфекции актуальной проблемой является формирование оптимальной структуры популяционного поствакцинального антитоксического иммунитета. **Цель.** Обзор посвящен антитоксическому противодифтерийному иммунитету и возможности формирования оптимальной структуры поствакцинального антитоксического популяционного иммунитета с помощью малых бустерных доз анатоксина. **Результаты.** В данном обзоре выделены сведения о популяционном противодифтерийном иммунитете. Обозначены пути создания эффективной поствакцинальной противодифтерийной популяционной защиты. Показан способ математического расчета показателей поствакцинального популяционного антитоксического иммунитета. Особое внимание уделено формированию антитоксического популяционного иммунитета естественным путем в допрививочный период. Предлагается обратить внимание на иммуносупрессивные свойства анатоксина на бустерный и иммунный ответ на его малые ревакцинирующие дозы. Показано закономерное снижение показателей концентрации поствакцинальных антитоксических IgG в крови людей. Предлагается математический анализ определения структуры поствакцинального популяционного иммунитета во всех возрастных группах населения. **Выводы.** Использование малых бустерных персонализированных доз анатоксина при вакцинации подростков и взрослых будет способствовать созданию оптимальной популяционной противодифтерийной защиты этих возрастных групп населения.

Ключевые слова: дифтерия, анатоксин, антитоксический популяционный иммунитет, бустерная ревакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Шмелёва Е. А., Попова Т. Н., Сафронова А. В. Особенности формирования естественного и поствакцинального противодифтерийного антитоксического иммунитета. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 100–113. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-100-113>.

Formation Features of the Natural and Post-Vaccination Anti-Diphtheria Antitoxic Immunity

EA Shmeleva**, TN Popova, AV Saphronova

Gabrichesky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology

Abstract

Relevance. Against the background of epidemiological well-being for diphtheria infection, the formation of the optimal structure of the population post-vaccination antitoxic immunity remains an urgent problem. **Aims.** The review is devoted to anti-toxic anti-diphtheria immunity and the possibility to form the optimal structure of post-vaccination anti-toxic population immunity using the small booster doses of anatoxin. **Results.** Special attention is paid to the formation of antitoxic population immunity in a natural way during the pre-vaccination period. It is proposed to pay attention to the immunosuppressive characteristics of anatoxin and the immune response to booster its small doses. Natural decrease in the concentration indicators of post-vaccination antitoxic IgG in the blood of adults has been demonstrated. A mathematical analysis of determining the structure of post-vaccination population immunity in all age groups of the population is proposed. **Conclusions.** The small booster personalized doses of anatoxin in adolescents and adults will contribute to the creation of optimal population anti-diphtheria protection of these age groups of the population.

Keywords: diphtheria, anatoxin, antitoxic population immunity, booster vaccination

No conflict of interest to declare.

For citation: Shmeleva EA, Popova TN, Saphronova AV. Formation features of the natural and post-vaccination anti-diphtheria antitoxic immunity. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;20(1): 100–113 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-20-1100-113>.

Иммунитет против дифтерии опосредован антитоксическими антителами – в основном иммуноглобулинами типа G (IgG). Считается, что наличие определенного их уровня

в крови человека обеспечивает полную защиту от заболевания дифтерией. Антитоксические антитела образуются в организме во время заболевания дифтерией, при носительстве токсигенных

* Для переписки: Шмелёва Елена Александровна – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru. ©Шмелёва Е. А. и др.

** For correspondence: Shmeleva Elena A. – Dr. Sci. (Bio.), professor, chief researcher of Gabrichesky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology Moscow. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru. ©Shmeleva A et al.

C. diphtheriae (Cd tox+) и после вакцинации дифтерийным анатоксином.

Образующиеся естественным путем и после вакцинации антитела идентичны. Защитному уровню антитоксических антител в крови (по тесту нейтрализации) соответствует показатель 0,01 МЕ/мл, поскольку при таком уровне содержания антител формируется «базовая клиническая» защита от заболевания и подтверждается отрицательной реакцией Шика. В то же время ВОЗ рассматривает широкий диапазон уровня антител от 0,01 МЕ/мл до 0,1 МЕ/мл как способный обеспечить защиту от дифтерии. Объяснимо это тем, что уровень антитоксической защиты от дифтерии у разных людей различный и на него влияют такие факторы, как «заражающая доза», ЛОР-патология, иммунный статус, социально-экологическая обстановка.

Перевод в 1923 г. дифтерийного токсина в нетоксичный анатоксин обеспечил безопасное средство для вакцинации детского населения и до сих пор остается единственным антигеном-иммуногеном, входящим в состав комплексных и моно вакцинных препаратов: АКДС, АДС-М и АД-М, используемых для иммунизации против дифтерии. Вакцинация анатоксином эффективна, так как предотвращает смертельный исход заболевания, но при этом среди привитых возможны легкие формы инфекции (локализованная форма дифтерии) и бессимптомное носительство Cd tox+. В настоящее время благодаря высокому уровню охвата населения профилактическими прививками анатоксином и своевременному их проведению в России и во всем мире наблюдается благополучная обстановка по дифтерии. У населения регистрируется высокий уровень специфических антитоксических антител.

Конец XX и начало XXI века ознаменовались новыми открытиями в области биохимии, молекулярной генетики, микробиологии, иммунологии. Современная научная информация позволяет по-новому осознать старые истины как о механизмах патогенеза инфекционных заболеваний, так и о создании более эффективных путей выздоровления, а также о возможностях оптимизации проводимой популяционной иммунологической защиты населения. **Цель настоящего сообщения** – анализ имевшихся и новых сведений о противодифтерийном антитоксическом иммунитете.

Дифтерия и токсин

Дифтерия занимает «почетное» место в истории инфекционных заболеваний, являясь классическим примером токсикоинфекции [1–3]. Патогенетическую сущность дифтерии определяет дифтерийный токсин (от греч. toxion – яд), который даже в малых дозах вызывает структурные и функциональные повреждения эукариотических клеток. Деструкция эпителия, распространяющаяся на сосуды субэпителиальной ткани, ведет к массивной эксудации плазмы и выходу форменных элементов крови [3]. Поражение глотки – наиболее часто

проявляющаяся форма заболевания: «некротический фарингит с тяжелой интоксикацией». Дифтерия кожи распространена в «развивающихся» (термин экспертов ВОЗ) странах с жарким климатом Юго-Восточной Азии, Африки, Южной Америки [4,5]. Дифтерийный токсин оказывает не только местное воздействие, но и вызывает системные патологические процессы, далеко выходящие за зону его первичной интоксикации [1–3,6]. Продуцентами дифтерийного токсина являются токсигенные *C. diphtheriae* tox+ (Cd tox+). Способность к синтезу экзотоксина Cd tox+ детерминирована tox+ геном, умеренного коринефага [6,7]. В этой связи уместно привести слова известного генетика У. Хейтса: «Остается только гадать, сколько раз мы несправедливо взваливали на бактерии грехи их вирусов» (Хейтс У. Генетика бактерий и бактериофагов М., Мир, 1965). Феномен синтеза и выброса токсина Cd tox+ во внешнюю среду играет существенную роль в адгезии Cd tox+ на слизистых оболочках с последующей колонизацией. Этому способствуют воспалительные процессы в ротоглотке. Для закрепления и последующего размножения Cd tox+ в зоне биотопа необходимо их первоначальное проникновение через микротравму или преодоление нарушенного местного иммунологического барьера [3]. Далее при благоприятных для Cd tox+ условиях происходит их размножение, синтез и выброс токсина, который реализуется болезнью (при низком уровне нейтрализующих антитоксических антител) или процессом носительства (при оптимальном или высоком уровне антитоксических антител) [2,8].

Необходимо подчеркнуть, что факт адгезии, размножения Cd tox+ и выброс токсина выходят за рамки чисто физиологического явления, которым, например, является воспаление. Токсин, некротизируя эпителиальную ткань, опосредуя закрепление Cd tox+ на соединительном матриксе, способствует проникновению бактерий в фагоцитирующие клетки (эпителиоциты и эндотелиоциты) [3]. При этом взаимодействие фагоцитирующих клеток с Cd tox+ также блокируется токсином. Таким образом, развитие дифтерии – экологически зависимый процесс, определяемый мономолекулярным высокотоксичным белковым антигеном [6,9]. И если воспаление – (в том числе верхних дыхательных путей) – биологическое явление, сущность которого заключается в восстановлении местного иммунитета, репарации тканей и возврате нормального функционирования микробного ценоза в биотопе, то беспрепятственное размножение Cd tox+ является экологически зависимым патологическим явлением, нарушающим эволюционно закрепленные процессы системы местного иммунитета и микробного симбиоза в биотопе [10].

Таким образом, экспрессия токсина зависит от адаптивного потенциала приживания и размножения Cd tox+, который регулируется экологическим состоянием ротоглотки (наличие или отсутствие воспалительных процессов). Отсутствие

ЛОР-патологии, т.е. воспалительного процесса, обусловленного другими патогенами или условно-патогенными микроорганизмами, является важным фактором защиты, экологическим препятствием для размножения *Cd tox⁺* [1,10].

История изучения дифтерийного токсина началась в 1888 г., когда сотрудники Л. Пастера Э. Ру и А. Йерсен отделили токсин от микробной массы *Cd tox⁺* и на животных при помощи бесклеточного фильтрата воспроизвели основные симптомы дифтерийной инфекции [1,2]. Таким образом, дифтерийный токсин является экзотоксином, который в фазе активного роста *Cd tox⁺* интенсивно выделяется во внешнюю среду.

Дифтерийный токсин представляет собой бинарную молекулу, состоящую из двух фрагментов – А и В и проявляет свою ферментативную активность внутри поражаемых им эукариотических клеток [6,9,11]. Он относится к АДФ-рибозил-трансферазам, то есть к ферментам, переносящим АДФ-рибозу (она отщепляется от НАД) на акцепторные белки-мишени, блокируя их биологическую (ферментативную) активность. Дифтерийный токсин АДФ-рибозилирует фактор элонгации (EF-2), который необходим для построения пептидных цепей на рибосомах эукариотических клеток. Его блокада подавляет синтез белка и вызывает гибель клеток [9,11]. Фрагменты А и В выполняют ферментативную (расщепление НАД, АДФ-рибозилирование) и рецепторную функции. Фрагмент В связывается с рецепторами клеток (гепаринсвязывающим эпидермальным фактором роста), способствуя внутриклеточному транспорту А-компонента. Этому сопутствует расщепление молекулы токсина мембранными протеазами и высвобождение активированного А-фрагмента. Таким образом, дифтерия – это мономолекулярная экологически зависимая токсикоинфекция [3].

Противодифтерийный анитоксический иммунитет

Попытки создания искусственным путем анитоксической иммунной защиты упирались в высокую чувствительность и гибель иммунокомпетентных клеток при встрече с дифтерийным токсином. Проблема была решена французским ученым Г. Рамоном в 1920-х гг. с помощью детоксикации токсина – перевода его в анатоксин [2].

Анатоксин получали путем обработки токсина 0,3% раствором формальдегида, который сшивал остатки лизина и тирозина, образуя метиленовые мостики. Анатоксин не связывается с клеточными рецепторами, не обладает АДФ-рибозил-трансферазной активностью и не расщепляется на А- и В-фрагменты. Этим обеспечивается его полная безопасность.

Как отмечалось, дифтерийный токсин даже в малых дозах вызывает структурные и функциональные повреждения клеток. Для иммунокомпетентных клеток он является «тяжелым и сложным» иммуногеном [3,12]. Антигенная

мимикрия (перевод токсина в анатоксин) блокирует и нейтрализует токсичность, но при этом сохраняется основная реактогенная сложная и чужеродная для организма молекулярно-антигенная структура токсина [3]. Синтетический аналог анатоксина не обладает токсичностью, способен вызывать искусственную специфическую биологическую активность иммунокомпетентных клеток.

Итак, анитоксический поствакцинальный иммунитет – это вариант адаптации организма к функционально структурной химере агрессивного токсина – к атоксичному анатоксину [3,12].

Метод выявления и измерения анитоксических антител у людей основан на свойствах токсина вызывать дермoneкротическую реакцию, то есть воспалительный процесс при его введении в кожу человека или животного. Реакция нейтрализации – это «гашение» анитоксическими антителами вводимого токсина (тест Шика) [13]. Аналогичный метод нейтрализации токсина анитоксином сыворотки используется *in vitro* на культуре клеток Vero [14–16]. Этот тест хорошо коррелирует с тестом Шика [13]. Для выявления анитоксических антител в сыворотках крови людей *in vitro* ранее, а в РФ – до сих пор, использовалась реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) [17,18]. Этот метод характеризуется чувствительностью, воспроизводимостью, хорошо коррелирует с тестами нейтрализации но при малых концентрациях анитоксина в крови реакция агглютинации не проявляется [5].

В настоящее время во всем мире для выявления анитоксического иммунитета используется иммуноферментный анализ (ИФА). Тест хорошо коррелирует с реакцией нейтрализации токсина анитоксическими антителами в сыворотке на культуре клеток Vero. Главным преимуществом ИФА является возможность выявлять специфические анитоксические противодифтерийные IgG антитела [4,5,19].

Как отмечалось ранее, защитной концентрацией анитоксических антител в крови людей является 0,01 МЕ/мл. Этот показатель был определен с помощью теста нейтрализации (отрицательная проба Шика). Наличие такого уровня анитоксических антител обеспечивает базовую защиту и блокирует клиническое развитие дифтерии. В 1984 г., во время вспышки дифтерии в Швеции, для восьми пациентов, в крови которых содержание анитоксина было ниже 0,01 МЕ/мл, болезнь окончилась летальным исходом или тяжелыми (неврологическими) осложнениями. В этом же очаге люди, в крови которых содержание анитоксина определялось как 0,1 МЕ /мл или выше, стали бессимптомными носителями *Cd tox⁺* [20].

В то же время диапазон уровня защиты зависит от таких факторов, как заражающая доза, общее состояние системного и мукозального иммунитета, психоэмоциональная и социально-экономическая ситуации и т.д. Поэтому концентрация

антитоксических IgG от 0,1 до 0,01 ME/мл считается оптимально защитной [5].

Необходимо подчеркнуть, что еще до массовой вакцинации было отмечено, что показатели анти-токсической защиты у людей с увеличением возраста, при отсутствии периодического контакта с циркулирующими среди населения $Cd\ tox^+$, начинают снижаться [21].

Практика показала, что образование пост-вакцинальных антитоксических антител в ответ на введение в организм детей анатоксина происходит медленно при многократном (3-кратном) введении с адъювантом, т.е. обязательной сорбцией его на оксиде алюминия. Последний выполняет роль депо, пролонгирующего антигенный контакт анатоксина с иммунокомпетентными клетками [3].

Напряженность поствакцинального антитоксического иммунитета с увеличением времени и возраста привитого также снижается [4,5]. Для поддержания уровня защиты в РФ проводятся 3 прививки: детям в возрасте до одного года, ревакцинация в возрасте 18 месяцев, затем в 7, 14 лет и далее через каждые 10 лет – ревакцинация взрослых [17,22]. Как сообщалось выше, для определения антитоксических антител в сыворотках крови вакцинированных в мировой практике используется ИФА [4,5]. Глобальное проведение профилактических прививок против дифтерийной инфекции с использованием анатоксина

привело к резкому снижению заболеваемости дифтерией [5,17]. Детская болезнь была побеждена [4,5].

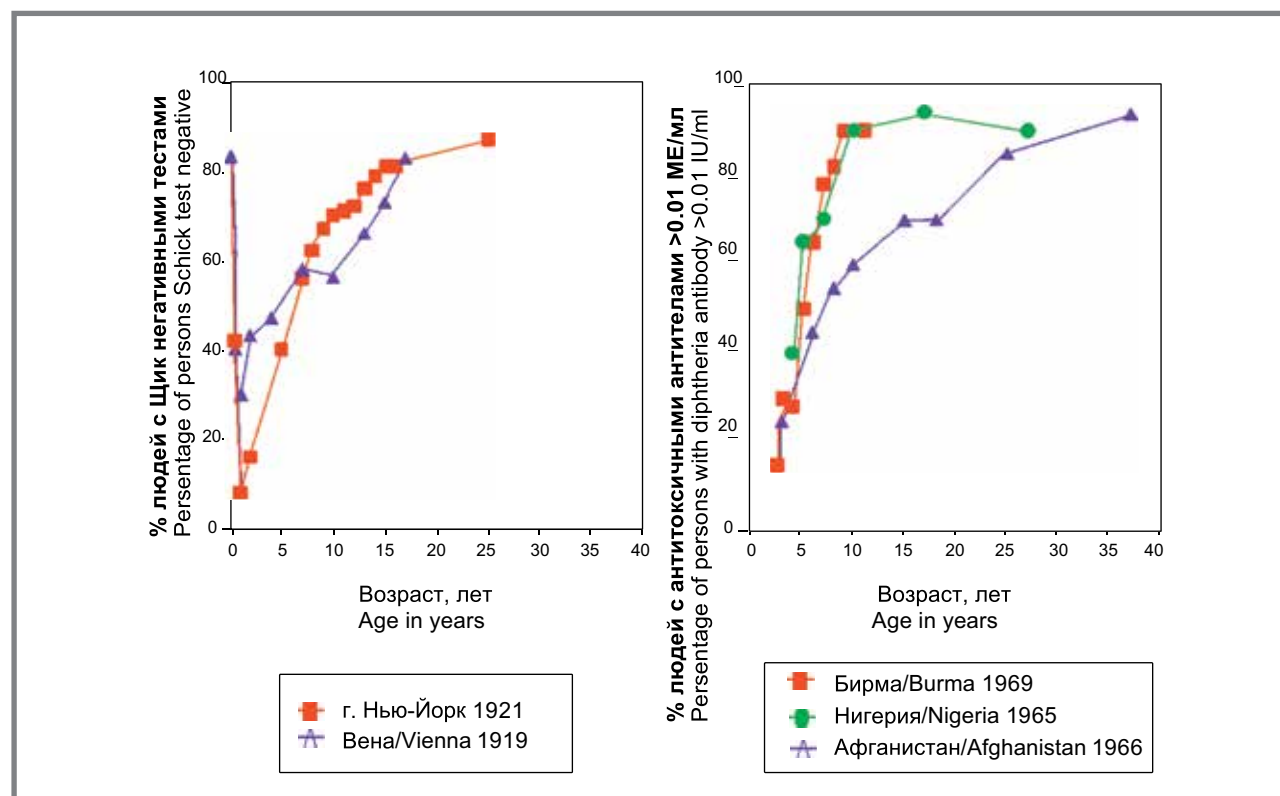
Антитоксический иммунитет, образующийся естественным путем

В эпоху до открытия анатоксина и начала массовой вакцинации антитоксический иммунитет приобретался в результате заболевания дифтерией или бессимптомного носительства $Cd\ tox^+$ [5]. Это был естественный и единственный путь приобретения из оригинала антитоксической защиты. У новорожденных детей определяются антитоксические антитела только «пассивно» полученные от матери, уровень которых снижается в интервале от 6 до 12 месяцев [23]. Далее только скрытый или явный контакт с плотно циркулировавшими среди населения $Cd\ tox^+$ способствовал формированию у населения антитоксической защиты и, прежде всего, у детей. Так как процесс формирования популяционного противодифтерийного иммунитета происходил в основном среди детского населения, то вся тяжесть заболеваемости дифтерией приходилась на детское население. Отсюда: «дифтерия – детская инфекция – бич всех матерей» (определение Л. Пастера) [2,5].

Также известно, что формирование и развитие иммунной системы происходит в онтогенезе [3]. Оптимальный синтез антител IgG, в том числе и специфических и антитоксических, начинается с пубертатного возраста. Исследования, проведенные

Рисунок 1. Противодифтерийный иммунитет, формировавшийся естественным путем в период до вакцинации, в индустриальных странах с 1919–1921 гг. и в развивающихся странах с 1965 по 1969 гг. (Zingher, 1923) г. Нью-Йорк, (Stransky & Felix, 1949) Вена, (Kriz и др., 1980) Мьянма, Нигерия и Афганистан

Figure 1. Natural diphtheria immunity in the pre-vaccine era in industrialised countries, 1919 to 1921, and in developing countries, 1965 to 1969. (Zingher, 1923) for New York City; (Stransky & Felix, 1949) for Vienna; (Kriz et al., 1980) for Myanmar, Nigeria and Afghanistan.



в период до массовой вакцинации детей и отражающие формирование антитоксического иммунитета (по показателям реакции Шика) естественным путем, были выполнены в 1919 г. в Австрии и в 1921 г. в США [5]. Аналогичные исследования осуществлялись в более поздние годы (1965, 1966, 1969 гг.) в «развивающихся странах» – Нигерии, Афганистане, Бирме (показатели антитоксина в МЕ/мл, по тесту Шика, рис. 1). Из представленных данных видно, что процент индивидуумов с защитными титрами антитоксина в крови в результате контакта с циркулирующими Cd tox⁺ увеличивался и в возрасте от 15 до 20 лет естественным путем формировалась популяционная противодифтерийная защита населения. Такой путь формирования противодифтерийного иммунитета в допрививочный период был единственным и подтвержден многими исследователями [4,5].

Необходимо отметить, что и в настоящее время (в странах Юго-Восточной Азии, Африки) в образование антитоксических антител и формирование популяционного иммунитета против дифтерии естественным путем значительный вклад вносит не респираторная форма дифтерии, а вегетация Cd tox⁺ на открытых полостях и главным образом на коже [24].

Таким образом, ретроспективный анализ сведений о формировании антитоксического иммунитета естественным путем в популяции людей в период до массовой иммунизации свидетельствует: 1) у новорожденных детей определяются антитоксические антитела, полученные от матери, которые исчезают в возрасте от 6 до 12 месяцев; 2) период формирования естественным путем защитного уровня антитоксического популяционного иммунитета (оптимальные показатели 0,01 МЕ/мл), охватывающий примерно 80–90% населения, продолжался в основном от 1 года до пубертатного возраста; 3) оптимальный уровень концентрации антитоксина в крови людей, определяемый реакцией Шика, составлял от 0,01 до 0,1 МЕ/мл; 4) защитные показатели антитоксина имели тенденцию к снижению, но периодический контакт населения с плотно циркулирующей тогда популяцией Cd tox⁺ восстанавливал в крови

людей оптимальную концентрацию антитоксических антител в пределах 0,01–0,1 МЕ/мл.

Поствакцинальный антитоксический иммунитет

Способность анатоксина более эффективным и безопасным путем «заставить» иммунокомпетентные клетки синтезировать антитоксин определила возможность его использования в качестве безопасного средства для массовой вакцинации населения [5]. Дифтерийный анатоксин до настоящего времени остается единственным иммуногеном для создания защиты против дифтерии. Повышенная очистка и добавление адъюванта увеличили его иммуногенные свойства [5]. Чаще всего при вакцинации против дифтерии используется анатоксин в комбинации с другими антигенами (столбнячным анатоксином и коклюшной вакциной): АКДС-вакцина.

Поствакцинальные антитоксические антитела с опережением нейтрализуют токсин, синтезируемый Cd tox⁺, во входных воротах инфекции [3]. Это исключает повреждение тканей, предупреждает образование фибриновых пленок и развитие инфекции. Но при этом на фоне высокого уровня антитоксических антител может продолжаться вегетация Cd tox⁺, а при наличии воспалительной патологии ротоглотки, спровоцированной другими патогенами, возможно длительное персистирование Cd tox⁺ [1,8,9]. Как правило, носительство Cd tox⁺ сопровождается патологическими воспалительными процессами и постоянным повышением уровня антитоксических IgG в крови [1]. Такое состояние (ранее один из диагнозов «ангина + BL») способствует повышенной циркуляции Cd tox⁺ среди населения, усугубляя скрытое течение эпидемического процесса дифтерийной инфекции [1].

Итак, дифтерийный анатоксин остается единственным безопасным средством для проведения массовой вакцинации детей, подростков и взрослых против дифтерии. Предложенная в самом начале кампании проведения массовой вакцинации детей схема (дозы, кратность и интервалы)

Таблица 1. Национальные календари профилактических прививок против дифтерии

Table 1. National diphtheria preventive vaccination schedulers

Страна	Возраст (месяцы) Age (months)												Возраст (лет) Age (years)																
	2	3	4	4,5	5	6	7	11	12	15	18	4	6	7	8	12	13	14	15	16	17	18	20	25	30	40	50	<60	
Россия Russia		D		D		D					D			d				d						d	d	d	d		
Литва Lithuania	D		D			D					D		D						d										
Латвия Latvia	D		D			D			D					D					d						d				
Италия Italy		D			D			D						D			d												
Великобритания United Kingdom	D	D	D									D							d										
Финляндия Finland		D			D				D			D						d						d					

Примечание: Вакцинация детей – D, подростков и взрослых – d.

Note: dose for children – D, dose for adolescents and adults – d.

прививок практически без изменений осуществляются и в настоящее время как в РФ, так и в других странах [4,5].

Отсутствие с рождения анитоксических антител в крови у детей, плотная циркуляция Cd tox⁺ среди населения, и медленное формирование популяционного противодифтерийного иммунитета естественным путем в допрививочный период, а также страх и ужас перед возможностью вспышек эпидемий дифтерии, сопровождавшихся высокими показателями детской смертности, способствовали созданию напряженных схем вакцинации, отягощенных количеством инъекций и высокими концентрациями вводимого анатоксина [4,5].

Изначально сформированная эмпирическим путем схема многократного введения больших концентраций анатоксина представлялась оправданной, поскольку оказалась эффективной [5].

Единицей дозирования дифтерийного анатоксина является показатель флокуляции (Lf). Для детей (до года) используются не более 30 Lf в дозе, для подростков и взрослых – 2–3–5 Lf [5]. Прививочные дозы анатоксина для детей традиционно в сообщениях ВОЗ обозначаются D; для подростков и взрослых – d; в комбинации со столбнячным анатоксином – td; с коклюшной бесклеточной вакциной – tdap и т.д. [4,5]. В таблице 1 представлены схемы профилактических прививок, осуществляемые в РФ и некоторых странах Европы.

Вакцинация против дифтерии во всем мире начинается с детей до года и включает в себя три инъекции. Трехкратная первичная вакцинация дифтерийным анатоксином (Tdap) – вместе со столбнячным анатоксином, бесклеточной коклюшной вакциной (АКДС-вакцина в РФ), как правило, хорошо переносится. У детей грудного возраста поствакцинальные реакции в месте инъекции возникают редко, но с увеличением возраста и частоты последующих введений анатоксина увеличивается тяжесть поствакцинальных реакций. Поэтому для

ревакцинации детей старшего возраста, подростков и взрослых используются дозы с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина (Td, Tdap), которые вызывают меньше местных и системных побочных реакций [25,26].

Вакцинация детей грудного возраста проводится не раньше возраста 6–8 недель и состоит из трех прививок с интервалами не менее четырех недель, каждая доза содержит максимальную концентрацию 30 Lf анатоксина в составе АКДС-вакцины [27]. Распространенный стандартный график – вакцинация в 6, 10, 14 недель после рождения. При охвате детей тремя прививками на уровне 99–100% уровень анитоксических антител находится в интервале от 0,1 до 1,0 МЕ/мл и выше. После первой ревакцинации, проводимой в РФ в возрасте 18 месяцев, уровень анитоксина достигает более 1,0 МЕ/мл [28,29].

При первичной иммунизации дозами с высокими концентрациями анатоксина (30 Lf) учитывалось возможное нейтрализующее влияние материнских (пассивно переданных ребенку) анитоксических антител на индукцию поствакцинальных антител. Так, если материнские антитела превышают концентрацию 0,1 МЕ/мл, то они активно препятствуют процессу формирования анитоксина, а если их концентрация в крови ниже 0,02 МЕ/мл, то они не подавляют синтез поствакцинальных IgG [30]. Период полураспада материнских анитоксических антител составляет примерно 30 дней, поэтому считается, что материнские анитоксические антитела могут мешать поствакцинальному ответу на первую и вторую вакцинации, но не на третью.

Высокий иммунный ответ на первую ревакцинацию, проведенную в возрасте 18 месяцев той же дозой АКДС-вакцины (30 Lf), говорит о пролонгирующем (бустерном) механизме синтеза анитоксических IgG [31]. После трехкратной вакцинации и первой ревакцинации содержание анитоксических антител в крови детей от двух лет и старше определяется в диапазоне от 0,1 до 1,0 МЕ/мл и выше.

Таблица 2. Противодифтерийные антитела, образовавшиеся в ответ на введение АКДС-вакцины детям разного возраста (Kimura и др., 1991)

Table 2. Diphtheria antibody response to DPT vaccine containing acellular pertussis component in children of various ages (Kimura et al., 1991)

Возраст (месяцы) Age (months)	Противодифтерийные антитела, МЕ/мл (среднее геометрическое титров) Geometric mean diphtheria antibody titer in IU/ml				
	до 1-й прививки* before 1st dose*	до 3-й прививки before 3rd dose	после 3-й прививки after 3rd dose	до бустерной дозы** before booster**	после бустерной дозы after booster
от 3 до 8 3 to 8	< 0.01	0.8	1.6	0.3	6.7
от 9 до 23 9 to 23	< 0.01	0.5	1.5	0.3	10.2
от 24 до 30 24 to 30	< 0.01	0.7	1.7	0.3	8.3

Примечание: *Первые три прививки с интервалом от 6 до 10 недель ** Бустерная (4-я прививка - ревакцинирующая) введена через 12–18 месяцев после 3-й прививки.

Note: *First three doses given at intervals of 6 to 10 weeks. ** Booster (4th) dose given 12 to 18 months after the 3rd dose.

Результаты исследований, проведенных в 1984, 1989 гг., помещены в справочных материалах ВОЗ (опубликованы в 2017 г.), представлены в таблице 2. Видно, что иммунный ответ на 3-кратную вакцинацию и первую ревакцинацию АКДС-вакциной у детей разного возраста (с 3 до 8 мес; с 9 до 23 мес; с 2 до 2,5 лет) формируется высокий. Так, если защитная (бустерная) концентрация антитоксина составляет 0,01–0,1 МЕ/мл, то после первой ревакцинации она определяется от 6,7 до 10,2 МЕ/мл [32,33]. Такие высокие концентрации антитоксина определяются в крови детей, подростков и взрослых также при последующих ревакцинациях в 7, 14, 20 лет и далее (Календарь РФ). В то же время высокие показатели антитоксина в крови ревакцинированных детей, подростков и взрослых постепенно во времени снижаются, как правило, до оптимального уровня антитоксических антител, характерного для популяционного иммунитета, формировавшегося в допрививочный период естественным путем. Скорость снижения защитных антител зависит от индивидуальных особенностей иммунного ответа, социально-экологической обстановки, плотности циркуляции *Cd tox⁺* среди населения. С увеличением возраста у всех вакцинированных и ревакцинированных происходит снижение сверхвысоких показателей концентрации поствакцинальных антитоксических антител [34].

Постоянное снижение высоких концентраций поствакцинальных антитоксических антител определяет проведение повторных ревакцинаций среди подростков и взрослых. ВОЗ рекомендует формировать самостоятельный национальный график ревакцинаций малыми дозами подростков и взрослых с учетом экологических, климатических, социально-экономических, санитарно-гигиенических и других особенностей того или иного государства, влияющих на скорость снижения напряженности поствакцинальных IgG антител [33] (см. табл. 1.).

За почти 100-летний период массовой вакцинации населения против дифтерии широко изучен и представлен в научной литературе гуморальный иммунный отклик на все введения анатоксина в детский, юношеский и взрослый организм. Достаточно исследован первичный иммунный ответ на первую встречу с анатоксином при вакцинации грудных детей до года. Убедительно продемонстрирован бустерный эффект: вторичный ответ усиленного синтеза антитоксических IgG после ревакцинации детей, подростков и взрослых. Было показано, что высокие показатели концентрации поствакцинальных антитоксических IgG в крови привитых детей и подростков изменили возрастную структуру популяционного иммунитета по сравнению с таковой в допрививочный период [5,35–42]. Еще раз отметим, что в допрививочный период основные средние показатели защитной концентрации антитоксических IgG находились в интервале 0,1–0,01 МЕ/мл и определялись у взрослых начиная с пубертатного возраста. Эта

возрастная группа (взрослые) составляла основной контингент популяционной защиты. После массовой вакцинации детей и подростков именно они с гипертитрами антитоксина в крови, а не взрослые стали доминировать в структуре популяционного иммунитета [5,36].

С другой стороны, анализ иммунологической безопасности анатоксина и некоторых вакцин, используемых для создания специфического иммунитета, показал, что при введении здоровым взрослым АКДС-вакцины или АД-М анатоксина увеличивается количество Т-супрессоров, уменьшается количество Т-хелперов [12,36,38]. Восстановление иммунологического равновесия (иммунного гомеостаза) происходит медленно (не заканчивается к 40 дням: срок наблюдения). У длительных носителей *Cd tox⁺* определяется высокий показатель численности В-клеток и гиперсинтез антитоксических IgG [10].

Очевидно, что древняя система врожденного и адаптивного иммунитета, взаимодействуя с чужеродной агрессивной структурой токсина или с его нетоксичной тяжелой антигенной химерой (анатоксином), постепенно восстанавливая количество и физиологическую функциональную активность иммунокомпетентных клеток, снижает синтез и концентрацию антитоксических IgG. Система иммунитета стремится уменьшить продукцию антитоксических антител, по крайней мере – до оптимального уровня, который устанавливается после перенесенной болезни при повышенной циркуляции *Cd tox⁺* среди населения в допрививочный период. Поэтому у вакцинированных детей, подростков и взрослых происходит постоянное снижение высоких показателей концентрации антитоксических IgG в крови.

В этой связи ВОЗ рекомендует проводить этап второй (бустерной) ревакцинации малыми дозами, особенно в промышленно развитых странах, где практически отсутствует носительство *Cd tox⁺*, тем более – заболеваемость дифтерией [5]. Дополнительные бустерные дозы следует вводить в календари прививок только в тех странах, которые считаются эндемичными или низкоэндемичными. В настоящее время некоторые государства исключили из своих национальных календарей первую бустерную ревакцинацию детей в возрасте 1,5–2 года (см. табл. 1).

Различие в скорости снижения показателей концентрации антитоксина может быть вызвано разной индивидуальной активностью иммунного ответа, неодинаковыми графиками вакцинации и ревакцинации, а также разной интенсивностью стимуляции *Cd tox⁺* при их циркуляции и носительстве [30,40]. В сообщениях ВОЗ озвучиваются предлагаемые разными странами, национальные программы иммунизации. Так, например, две бустерные ревакцинации (D – в 7 лет, d – в 12 лет) проводятся в Италии. В Англии, Финляндии первая ревакцинация (D) осуществляется в 4 года,

далее – (d) в 14 лет (см. табл. 1). Показано, что бустерные ревакцинации, проводимые в эти сроки, стимулируют образование высоких концентраций антитоксических антител выше 1,0 МЕ/мл. Предлагается проведение персонифицированных графиков ревакцинации с предварительным определением в ИФА концентрации антитоксина в крови индивидуума и фиксированием показателей антитоксических IgG, дат и процедурных схем в индивидуальных электронных картах – дневниках [5].

Составленные впервые в начале XX века эмпирическим путем схемы вакцинации преследовали главную цель: ликвидацию заболевания дифтерией детей. Тогда дифтерия была детской инфекцией! Поэтому важно было создать противодифтерийную защиту у детей и подростков.

В настоящее время расширенная программа иммунизации (РПИ), предлагаемая ВОЗ и осуществляемая во всем мире и в РФ против дифтерии, способствовала тому, что заболеваемость во многих странах снизилась до спорадических случаев. Так, в РФ в течение длительного времени (2009–2019 гг.) заболеваемость дифтерией регистрируется на уровне единичных случаев без летальных исходов [17,18,35]. Показатели охвата вакцинацией и ревакцинацией в РФ очень высокие. Так, в возрасте до года вакцинировано более 97,3% детей, в 2 года (первая ревакцинация) – более 97%, в 7 лет (вторая ревакцинация) – 95,9% – 99,8%, в 14 лет (третья ревакцинация) 95,2–99,6%. Те же исследователи приводят показатели охвата прививками взрослых начиная с 18 лет и старше, охват также высокий и составляет 97,7–98,3% [17]. Высокий уровень охвата населения прививками в РФ подтверждается высокими показателями содержания противодифтерийных антител в крови детей, подростков и взрослых [17]. Высокие концентрации антитоксина в крови всех возрастных групп защитили население от дифтерии, но при этом изменили всю структуру популяционного противодифтерийного иммунитета [35–42].

Следовательно, существующие схемы вакцинации, отраженные в календарях прививок многих стран, формируют защитный поствакцинальный популяционный иммунитет, намного превышающий защитный уровень эволюционно сложившейся естественной противодифтерийной защиты. Как высокие концентрации антитоксических IgG в крови отдельных возрастных групп населения влияют на популяционный иммунитет и на развитие дифтерийного эпидпроцесса? Ответ на эти вопросы дает ретроспективный анализ эпидситуации 1994–1998 гг. в РФ [17,35,36].

Эпидситуация по дифтерийной инфекции в РФ в 1994–1998 гг.

В конце 60-х годов прошлого века на фоне длительного благополучия и продолжающегося снижения заболеваемости дифтерией детей и подростков в войсках среди военнослужащих стали

возникать случаи заболеваемости дифтерией [35]. Одновременно появилисьстораживающие сведения о постепенном сдвиге спорадических заболеваний на старшие возрастные группы среди гражданского населения. Результаты иммунологического скрининга выявляли «низкие» показатели антитоксических антител в популяции взрослых по сравнению с детским и подростковым контингентом, вакцинированным согласно Национальному календарю профилактических прививок. Взрослые в то время не вакцинировались. Утвердилось официальное мнение, что у взрослых «снизился антитоксический иммунитет» или они в детстве не прививались [17], хотя известно, что до периода массового охвата прививками детей и подростков эпидемии дифтерии поражали детское, но не взрослое население [4,5].

Очевидно, что создание высоко напряженного поствакцинального антитоксического иммунитета у части населения (дети, подростки) привело к популяционному сдвигу в иммунном статусе различных возрастных групп населения. Так, отмечалось, что если у детей и подростков показатели концентрации антитоксина в крови в международных единицах достигали 8,0–10,0 МЕ/мл (при норме 0,1–0,01 МЕ/мл), то в структуре взрослых они продолжали оставаться в пределах 0,1–0,01 МЕ/мл. Нарушение возрастной структуры популяционного иммунитета, сформировавшегося эволюционно естественным путем, а также неблагоприятная социально-экологическая обстановка, интенсивная циркуляция Cd tox⁺, инициировали эпидемию дифтерии в РФ в 1994–1998 гг. [5,17,35,36].

Таким образом, (что отмечает и ВОЗ), массовая иммунизация привела к изменению иммунного профиля во всех возрастных группах населения и, следовательно, изменила оптимальную природную естественную структуру популяционной иммунной защиты. Вакцинация изменила напряженность популяционного иммунитета! За снижением иммунитета у взрослых последовала «дифтерия взрослых» и феномен повзросления дифтерии [5,35,36]. При других инфекциях изначально не наблюдалось такое явление, однако позднее стало ясно, что «повзросление» связано с особенностями массовой иммунизации и антигенными свойствами, природой, реактогенностью применяемых иммуногенов [41,42]. Эпидемиологическая настороженность, которая всегда должна сохраняться (даже при низких показателях заболеваемости), в то время в стране отсутствовала [35].

Как сформировалась восприимчивость к дифтерии у части населения, обусловившая эпидемический процесс? В то время, по единодушному мнению эпидемиологов, болели непривитые взрослые и дети, которые не прошли полного курса вакцинации по причине слабого здоровья (часто болеющие дети, длительные необоснованные отводы и слабая разъяснительная работа по проведению прививок) [17].

Предвестниками случившейся эпидемии, как отмечалось, стали вспышки дифтерии в военных коллективах. Они явились «прогностической моделью» ухудшения эпидемиологической обстановки в стране. В военных коллективах гораздо раньше выросла заболеваемость дифтерией, чем среди сопоставимых по возрасту контингентах гражданского населения. Причина заключалась не только в недооценке иммунного статуса, но и в особенностях пребывания в военных коллективах [35].

В этой тревожной ситуации внимание было уделено в основном противодифтерийному иммунитету. Это оправдано, однако такие факторы, как перемещение, передвижение новобранцев из южных в северные районы страны, частые среди них вспышки ОРЗ и ОРВИ, хронические патологические инфекционные процессы верхних дыхательных путей, сопровождаемые носительством *Cd tox⁺*; воздушно-капельный путь передачи *Cd tox⁺* сыграли не менее важную роль в развитии вспышек заболеваемости дифтерией в воинских коллективах [52]. Аналогичные причины обуславливали вспышки и среди взрослых гражданского населения. Ситуация усугублялась в этот период и отказами от вакцинации детей и подростков из-за многочисленных отводов в связи с поствакцинальными осложнениями [36].

Таким образом, вспышки дифтерии в армии среди новобранцев, вяло текущий эпидемический процесс дифтерии среди детей, подростков, взрослых, недостаточный охват профилактическими прививками на отдаленных территориях страны (Средняя Азия и т.д.), – все это способствовало плотной циркуляции *Cd tox⁺* среди как детского, так и взрослого населения [36,37]. Активными носителями, как правило, были дети и взрослые, отягощенные патологией ротоглотки, часто болеющие дети, новобранцы из южных республик, проходящие срок службы в северных областях страны (Мурманской, Архангельской, Костромской, Владимирской и др.) [35].

Уровень заболеваемости во всех возрастных группах населения страны начиная с 1976 г. стал возрастать [17]. В начале 1990 г. начался резкий подъем заболеваемости дифтерией с превалированием взрослых людей, повысилась циркуляция *Cd tox⁺*. В 1994 г. заболеваемость достигла самых высоких показателей (около 40 тыс. заболевших и свыше тысячи летальных исходов) [17].

Противоэпидемические мероприятия выразились в массовой иммунизации всего населения. Была проведена «подчищающая» вакцинация, национальные дни прививок, приняты законодательные акты [35]. Заболеваемость дифтерией по мере увеличения охвата населения прививками (охвата 95% населения) постепенно снизилась до спорадических случаев [17].

Итак, эпидемия дифтерии (1994–1998 гг.) охватила в основном взрослое население страны. Главным фактором, способствующим развитию эпидемии, явилась повышенная восприимчивость

взрослых, то есть невысокий по сравнению с детьми и подростками защитный уровень антитоксического иммунитета. Отметим, что взрослые в тот период не вакцинировались: считалось, что они не болеют дифтерией, потому что приобретали противодифтерийную защиту естественным путем [35]. Не менее важным фактором, способствующим развитию эпидемии, явилось социальное и психо-эмоциональное состояние общества, задержка осуществления противоэпидемических мероприятий (недоучет, например, фактора перемешивания и передачи возбудителя воздушно-капельным путем, увеличение плотности циркуляции *Cd tox⁺* и заражающей дозы) [35].

Доказательством такого развития событий является тот факт, что эпидемия затронула только Россию и некоторые страны СНГ [4,5]. Сведения, полученные в те годы из ВОЗ и стран Европы, Америки, свидетельствовали, что схемы вакцинации по созданию противодифтерийного иммунитета в рамках национальных календарей прививок были одинаковыми во всех государствах [5]. Ни одна страна в мире в те годы не проводила обязательную всеохватывающую вакцинацию взрослого населения [5]. В обзорных материалах ВОЗ, посвященных дифтерийной инфекции и опубликованных в 2017 г., отмечается, что сложная эпидемиологическая ситуация по дифтерийной инфекции в эпоху вакцинации отмечалась только в СССР и объясняется трудностями социально-экономического характера и поствакцинальными изменениями в возрастной структуре популяционного антитоксического иммунитета [5]. Антропогенное вмешательство (в виде всеохватывающей высокими дозами анатоксина вакцинации детей и подростков) изменило возрастную структуру популяционного противодифтерийного иммунитета, формировавшегося естественным путем (до массовой иммунизации), и тем самым трансформировало эпидемиологию дифтерийной инфекции.

Поствакцинальный антитоксический популяционный иммунитет

Для проведения эффективного эпиднадзора за любой инфекцией необходима современная технология слежения за специфическим популяционным поствакцинальным иммунитетом.

Примером оптимального популяционного противодифтерийного иммунитета является невосприимчивость к дифтерии, которая формировалась естественным путем в период до массовой вакцинации населения [30–32]. Сформировавшийся эволюционным путем под воздействием токсина, выбрасываемого циркулировавшими среди населения *Cd tox⁺*, природный популяционный иммунитет характеризовался оптимальным защитным уровнем антитоксина в крови всех возрастных групп населения (от 0,01 до 0,1 МЕ/мл) (см. рис. 1.).

Такой уровень отражал оптимальный синтез антитоксических IgG, отсутствие перенапряжения

иммунной системы у всех возрастных групп населения [3]. Снижение оптимального уровня антитоксических антител в отдельных возрастных группах приводило к эпидемическому неблагополучию, а повышение – к формированию иммунодефицитных состояний и носительству $Cd\ tox^+$ [1,2].

Как отмечалось выше, в крови детей в первые два года жизни отсутствуют антитоксические антитела (за исключением материнских). Популяционная защита формировалась только к пубертатному возрасту. Скрытый или явный контакт с циркулирующими среди населения $Cd\ tox^+$ способствовал созданию популяционного иммунитета. Процесс формирования защиты происходил среди детей, поэтому вся тяжесть заболевания дифтерией распространялась на детей. Отсюда: дифтерия – детская инфекция.

В настоящее время благодаря вакцинопрофилактике в нашей стране и многих странах мира дифтерия регистрируется на уровне единичных случаев. Благоприятная ситуация обеспечивается комплексом мер эпиднадзора, но прежде всего – слежением за уровнем антитоксического иммунитета. Высокий охват прививками детей, подростков и взрослых подтверждается высокими показателями содержания антитоксина в их крови. Так, если защитный титр (в РПГА) характеризуется разведением 1:20, то в сыворотках детей, подростков и взрослых он равняется 1:320 и выше [17]. Такие высокие концентрации антитоксина определяются у 70–80 % людей во всех возрастных группах.

Как уже отмечалось, массовая вакцинация детей и подростков в нашей стране после 1959 г. намного повысила содержание антитоксина в крови этих возрастных групп по сравнению с допрививочным периодом и по сравнению со взрослыми. Так, если в популяционной структуре у детей и подростков концентрация антитоксических показателей в международных единицах достигала 8,0–10,0 МЕ/мл, то у взрослых она продолжала оставаться 0,1–0,01 МЕ/мл [17,35]. В этой ситуации позиция ВОЗ, базирующаяся на расширенной программе иммунизации (РПИ), в отношении дифтерии заключается в том, что все дети до года во всем мире должны быть вакцинированы 3-кратно высокой дозой (30 Lf) анатоксина. Что касается подростков и взрослых, то каждая страна сама определяет тактику ревакцинаций, но желательно проводить ее малыми дозами анатоксина (2–3–5 Lf). Предлагаемая ВОЗ облегченная ревакцинация основывается на очевидных успехах в области познания адаптивного иммунитета. Клетки памяти способны быстро и эффективно откликаться на повторные встречи с токсином или на введение ревакцинирующих малых доз анатоксина. Бустерный эффект повышенной продукции антитоксических антител позволяет уйти от эмпирических схем ревакцинации большими дозами (30 Lf) и предложить иммунологически безопасную, но не менее эффективную схему профилактических

прививок подростков и взрослых. Снижение концентрации ревакцинирующих доз и увеличение интервалов между инъекциями снижает количество нежелательных поствакцинальных реакций местного и системного характера. И, наконец, такая схема ревакцинации (малыми дозами) подростков и взрослых формирует среди этих возрастных групп популяционный противодифтерийный иммунитет, близкий или идентичный тому, который образовывался естественным путем до введения массовой всеохватывающей вакцинации. Некоторые страны Европы (Англия, Италия, Финляндия) давно придерживаются такой схемы ревакцинации, а, например, Латвия, Литва стали проводить ее сравнительно недавно (см. табл. 1).

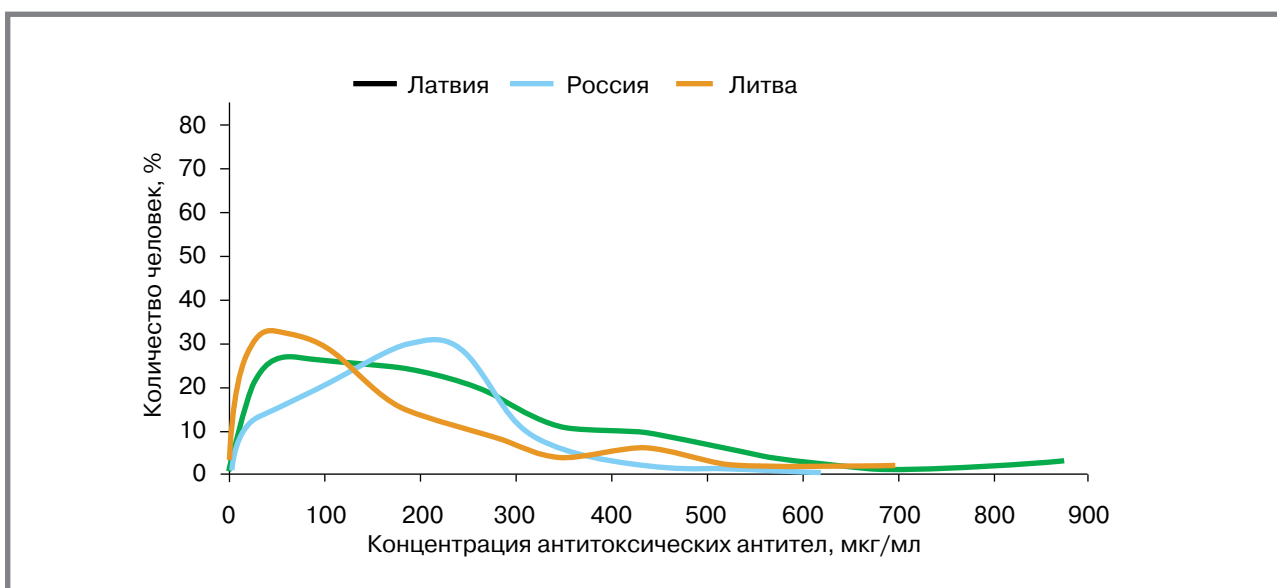
Особенности формирования поствакцинального противодифтерийного иммунного ответа у взрослых были изучены в 2009 г. сотрудниками МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского. Исследовались сыворотки взрослых людей в возрасте от 20 до 50 лет и старше, проживавших в шести странах Европы: в России, Латвии, Литве, Италии, Англии и Финляндии [43].

Противодифтерийные антитоксические антитела определялись с помощью ИФА. Для характеристики популяционного противодифтерийного иммунитета в каждой стране был предложен биометрический анализ: биномиальное вариационное распределение признака (распределение уровней антитоксических IgG в определенной выборке). Метод позволил математически рассчитать и наглядно представить структуру популяционного иммунитета в каждой стране: в Англии, Италии, где отсутствовали вспышки дифтерии, в России, где возникла эпидемия, в Финляндии, где были также провакцинированы взрослые в возрасте 20 лет, в Латвии и Литве, где выявлялась плотная циркуляция $Cd\ tox^+$ в форме носительства.

Понятно, что популяционная невосприимчивость к заболеванию определяется не только индивидуальной защитой человека, но и совокупностью показателей защиты всей исследуемой выборки людей [41,42]. Также очевидно, что популяционная резистентность к дифтерии – подвижная, постоянно меняющаяся система, включающая в себя как индивидуальную, так и общую антитоксическую защиту. Например, постоянно снижающийся уровень защитных IgG у привитых отражается на общей популяционной защите [40].

Как отмечалось, последняя эпидемия дифтерии (1994–1998 гг.), охватившая Россию и некоторые страны СНГ, обошла стороной другие государства, в том числе европейские. Основной причиной возникновения эпидемии официально считается низкий уровень антитоксического иммунитета у взрослых, что явилось следствием их «непривитости». Доля заболевших взрослых во время эпидемии составила 74,5–82,2%, детей 17,8–25,5% [17,36]. Дифтерия повзрослела! Смещение заболеваемости на старшие возрастные группы послужило основанием для включения в 1998 г. в Национальный

Рисунок 2. Уровень противодифтерийных анитоксических антител (мкг/мл) в сыворотках крови взрослых
Figure 2. Anti-diphtheria antitoxic antibodies level in the serum of adults ($\mu\text{g} / \text{ml}$)



календарь профилактических прививок РФ обязательной ревакцинации взрослых через каждые 10 лет после 3-й (последней) ревакцинации подростков в 14 лет [17]. Избранная тактика вакцинопрофилактики дифтерии нашла в последующем (после 2010 г.) отражение в национальных календарях прививок других европейских стран.

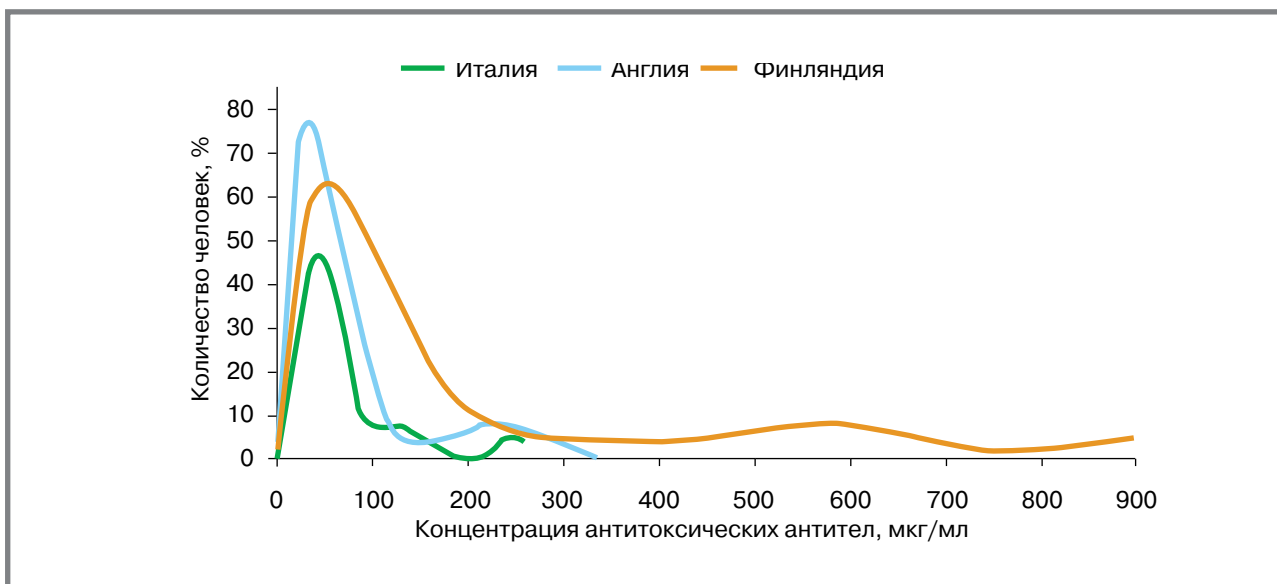
Проведенный спустя 10 лет (после вспышки) анализ крови людей из разных стран показал, что наибольшие концентрации антитоксина определялись в сыворотках людей в возрасте 20–30 лет из Латвии, России, Литвы и Финляндии (рис. 2). Содержание антитоксина в сыворотках такой же возрастной группы из Италии и Англии было намного меньше. Но начиная с возраста 30–40 лет у жителей из всех стран

показатели концентрации антитоксина начинают снижаться и к 50 годам и старше выявляются на одинаково низком уровне. Таким образом, несмотря на проведенную ревакцинацию взрослых в России, Финляндии, а также высокое носительство *Cd tox+* в Латвии, Литве, показатели содержания антитоксина у людей из всех стран снижаются к 50 годам до таких же низких концентраций, которые определялись в аналогичных возрастных группах (50 лет и старше) из Италии и Англии, где взрослые в обозначенный период времени не прививались.

Снижение показателей антитоксических IgG в крови людей от 20 до 50 и старше лет, как отмечалось ранее, объясняется как особенностями иммунного гуморального ответа, в том числе

Рисунок 3. Профили распределения в популяции показателей концентрации противодифтерийных анитоксических антител, содержащихся в сыворотках крови взрослых людей (по странам)

Figure 3. Distribution profiles in the population of the concentration indicators of anti-diphtheria antitoxic antibodies level in the serum of adults (by country)



в онтогенезе, так и иммуногенными свойствами анатоксина.

Известно, что высокие концентрации анитоксина в крови привитых как детей, так и взрослых, не препятствуют персистенции $Cd\ tox^+$ на поверхности слизистых оболочек. Процесс носительства сопровождается повышенным синтезом анитоксических IgG и большой напряженностью гуморального специфического иммунного ответа [12,13]. У длительных носителей показатели клеточного звена иммунитета также отличаются от показателей нормы составом лимфоцитов (Т-хелперы, Т-супрессоры), повышенным содержанием В-клеток, высоким уровнем IgE. У таких индивидуумов (носителей и вакцинированных с высокими титрами анитоксина) состояние иммунологической реактивности оценивается как вторичное иммунодефицитное [43].

Анализ статистического биометрического расчета показателей распределения анитоксических IgG среди взрослых из разных стран представлен на рисунке 3. Выявлено нормальное биномиальное распределение лиц с невысокими титрами в популяции взрослых из Италии, Англии и частично из Финляндии, в то время как высокие концентрации анитоксических IgG, содержащиеся в крови взрослых, проживавших в России, Латвии и Литве, обуславливают аномальное биномиальное распределение показателей анитоксического иммунитета.

При нормальном распределении анитоксических IgG в популяции населения в Англии и Италии в первый пик входит значительное число обследованных взрослых, содержащих низкие концентрации IgG (см. рис. 3). Только привитые из Финляндии (с высокими концентрациями IgG) сформировали 2-й пик. Профили распределения показателей IgG у взрослых из Италии и Англии соответствовали нормальному биномиальному распределению биологического признака (IgG) в обследованной популяции людей.

Биометрический расчет анитоксических IgG, содержащихся в сыворотках взрослых из России, Латвии и Литвы, показал отсутствие нормального биномиального распределения показателей концентрации анитоксических IgG в популяции. Показатели высокой концентрации формировали единое плато. Только около 30% взрослых содержали в крови оптимальное количество анитоксических антител. Состояние

популяционного противодифтерийного иммунитета характеризовалось как аномальное с высоким перенапряжением в России, Латвии, Литве.

Профилактическая вакцинация против дифтерии – важный, необходимый процесс, но при этом необходимо помнить, что любое вмешательство в иммунную систему человека (ребенка, подростка, взрослого) должно быть минимальным, с наименьшими нарушениями иммунологического равновесия. При ее проведении нужно стремиться к минимальным антигенным воздействиям. Намерение повысить защитный титр анитоксина в крови взрослого населения приводит к гиперсинтезу анитоксина и изменениям иммунореактивности организма. Как показали биометрические расчеты, рост числа таких лиц меняет оптимальную иммунную структуру популяции, происходит увеличение индивидуумов с высокими концентрациями IgG и иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, предложенный биометрический анализ отразил состояние анитоксического популяционного иммунитета у лиц в возрасте от 20 до 50 лет и старше, проживающих в разных странах, ревакцинированных и не ревакцинированных или стимулированных естественным путем (носители $Cd\ tox^+$). Такой метод может использоваться для характеристики популяционного противодифтерийного иммунитета при серологическом мониторинге уровня привитости в различных возрастных группах населения.

Заключение

Малые (бустерные) ревакцинирующие дозы формируют среди взрослых оптимальный противодифтерийный иммунитет, соответствующий сформировавшемуся естественным путем в период до проведения массовой вакцинации.

Использование биометрического анализа биномиального распределения признака позволяет визуально представить и практически оптимально сформировать противодифтерийный популяционный иммунитет в различных возрастных структурах населения.

Заслуживает внимания дозированная (малая доза 2 Lf) и контролируемая персонифицированная антигенная стимуляция детей, подростков и взрослых в пределах физиологической нормы, отраженная в национальных календарях Италии, Англии и Финляндии.

Литература

1. Фаворова Л. А., Астафьева А. В., Корженкова М. П. и др. Дифтерия. М., Медицина, 1998.
2. Рамон Г. 40 лет исследовательской работы. М., Медицина, 1962.
3. Маянский А. Н. Патогенетическая микробиология: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2006. – 518 с.
4. World Health Organization. Immunological basis for immunization: Module 2: Diphtheria-update 2009/ Update 2009, World Health Organization. Доступно на: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44094>
5. World Health Organization. (2017). Diphtheria vaccine: WHO position paper-august 2017. Weekly Epidemiological Record 92(31):417–435. Доступно на: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/258683>
6. Holmes R. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. The Journal of Infectious Diseases, 2000;181(Suppl.1):S156–S167.
7. Cerdano-Tarraga A, et al. The complete genome sequence and analysis of *Corynebacterium diphtheriae* NCTC13129. Nucleic Acids Research, 2003;31:6516–6523.

8. Костюкова Н. Н., Кадырова Х. В., Гукасян Л. А. Патогенез дифтерийного бактерионосительства в микробиологическом и иммунологическом аспекте. *ЖМЭИ*, 1973, № 2, с. 135–136.
9. Collier R. Understanding the mode of action of diphtheria toxin: a perspective on progress during the 20th century. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 2001;39:1783–1803.
10. Шмелева Е. А., Вершинин А. Е., Андина С. С. Метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий: профилактика и лечение. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2019;18(4):59–66.
11. Далин И. В., Фиш Н. Г. Белковые токсины микробов. М., Медицина, 1980.
12. Краскина Н. А., Лопатина Т. К., Бляхер М. С. и др. Оценка иммуномодулирующего действия вакцинных препаратов. Методические рекомендации (доклиническая и клиническая оценка). М.; 1990.
13. Kriz B, et al. Determination of diphtheria antitoxin in guinea-pig sera by the Jensen and tissue-culture methods. *Journal of Biological Standardization*, 1980;2:289–295.
14. Miyamura K, et al. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using Vero cells I. Studies on factors affecting the toxin and antitoxin titration. *Journal of Biological Standardization*, 1974;2:189–201.
15. Miyamura K, et al. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using VERO cells II. Comparison with the rabbit skin method and practical application for seroepidemiological studies. *Journal of Biological Standardization*. 1974;2:203–209.
16. Aggerbeck H, Heron I. Improvement of a Vero cell assay to determine diphtheria antitoxin content in sera. *Biologicals: journal of the International Association of Biological Standardization*, 1991;19:71–76.
17. Максимова Н. М., Якимова Т. Н., Маркина С. С. и др. Дифтерия в России в 21 веке. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2017;16(5):4–15.
18. Якимова Т. Н., Маркина С. С., Максимова Н. М. Дифтерия сегодня. Ежемесячный информационный бюллетень «Здоровье населения и среда обитания», 2013, № 12 (249), С. 18–19.
19. Svenson S, Larsen K. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of diphtheria toxin antibodies. *Journal of Immunological Methods*, 1977;17:249–256.
20. Bjorkholm B., et al. Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholic. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1986;18:235–239.
21. Dengrove J, et al. IgG and IgG subclass specific antibody responses to diphtheria and tetanus toxoids in newborns and infants given DTP immunization. *Pediatric Research*, 1986;20:735–739.
22. Профилактика инфекционных болезней. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В). Методические указания. МУ 3.1.2949 – 11.
23. Halsey N, Galazka A. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. *Bulletin of the World Health Organization*, 1985;63:1151–1169.
24. Bray I, et al. Epidemic diphtheria and skin infections in Trinidad. *Journal of Infectious Diseases*, 1972;126:34–40.
25. Шаббад А. Т., Манвелова М. А., Чеботарев С. В. и др. Применение малых доз АДС-анатоксина для ревакцинации против дифтерии. *ЖМЭИ*, 1973, № 6, с. 33–38.
26. Scheifele D, Halperin S, Ferguson A. Assessment of injection site reaction to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. *Vaccine*, 2001;19:4720–4726.
27. Scheifele D, et al. A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine – results of a randomized controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease of Journal*. 2005;24:1059–1066.
28. Robbins J, et al. The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins. *The Journal of Infectious Diseases*, 2005;191:81–88.
29. Edwards K, et al. Evaluation of a new highly purified pertussis vaccine in infants and children. *The Journal of Infectious Diseases*, 1989;160:832–837.
30. Allerdist H, Ehrengut W, Fofana Y. Diphtheria immunity in Mali (mothers and their neonates and children under two years of age). *Tropenmedizin und Parasitologie*, 1981;32:274–275.
31. Kimura M, et al. A comparative trial of the reactogenicity and immunogenicity of Taceda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids: outcome of 3- to 8-month old infants, 9- to 23-month old infants and children, and 24- to 30-month-old children. *American Journal of Diseases of Children* (1960), 1991;145:734–741.
32. Bhandary B, Pamecka R, Mandowara S. Seroconversion following primary immunization with DPT vaccine: two versus three doses. *Indian Journal of Pediatrics*, 1981;18:41–47.
33. Pichichero M, Barkin R, Samuelson J. Pediatric diphtheria and tetanus toxoids-absorbed vaccine: immune response to the first booster following the diphtheria and tetanus toxoids vaccine primary series. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1986;5:428–430.
34. Simonsen O, et al. Susceptibility to diphtheria in population vaccinated before and after elimination of indigenous diphtheria in Denmark. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*. Section C, Immunology, 1987;95:225–231.
35. Белов А. Б. Дифтерия: уроки прошлых эпидемий и перспектива контроля эпидемического процесса. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2012; 5(66):12–19.
36. Чистякова Г. Г., Филатов Н. Н., Корженкова М. П. и др. Крупная эпидемия дифтерии в г. Москве в последние годы: закономерности. *ЖМЭИ*, 2001, № 1, с. 18–21.
37. Upham J, et al. Dendritic cell immaturity during infancy restricts the capacity to express vaccine-specific T-cell memory. *Infection and Immunity*, 2006;74:1106–1112.
38. Газизова Г. Р. Цитотоксическое и антитоксическое действие дифтерийного токсина. Казань, Мастер Лайн. 2000.
39. Lewis K, et al. A double-blind study comparing an acellular pertussis-component DTP vaccine with a whole-cell pertussis-component DTP vaccine in 18-month-old children. *American Journal of Diseases of Children* (1960), 1986;140:872–876.
40. Anderson E, et al. Clinical and serological responses to acellular pertussis vaccine in infants and young children. *American Journal of Diseases of Children* (1960), 1987;141:949–953.
41. Maple P, et al. Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. *Vaccine*, 2001;19:167–173.
42. McQuillan G, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 2002;136:660–666.
43. Шмелева Е. А., Фирсова Т. Н., Булыгина Г. С. и др. Содержание антитоксических противодифтерийных антител в сыворотках крови взрослых людей. //«Эпидемиология и Вакцинопрофилактика», 2009, № 4(47), с. 49–56.

References

1. Favorova LA, Astfieva AV, Korzhenkova MP, et al. *Diphtheria*. Moscow, Medicine, 1998 (In Russ.).
2. Ramon G. 40 years of research work. Moscow, Medicine, 1962 (In Russ.).
3. Mayansky AN. Pathogenetic microbiology: manual: a manual for the system of postgraduate professional education of doctors. Nizhny Novgorod: Publishing house of NGMA. 2006: 518 p. (In Russ.).
4. World Health Organization. Immunological basis for immunization: Module 2: Diphtheria-update 2009/ Update 2009, World Health Organization. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44094>
5. World Health Organization. (2017). Diphtheria vaccine: WHO position paper-august 2017. *Weekly Epidemiological Record* 92(31):417–435. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/258683>
6. Holmes R. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. *The Journal of Infectious Diseases*, 2000;181(Suppl.1):S156–S167.
7. Cerdono-Tarraga A, et al. The complete genome sequence and analysis of *Corynebacterium diphtheriae* NCTC13129. *Nucleic Acids Research*, 2003;31:6516–6523.
8. Kostyukova NN, Kadirova KV, Gukassyan LA. Pathogenesis of diphtheria bacterial carriers in microbiological and immunological aspects. *Journal of Microbiology*. 1973;2:135–136 (In Russ.).
9. Collier R. Understanding the mode of action of diphtheria toxin: a perspective on progress during the 20th century. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 2001;39:1783–1803.
10. Shmeleva EA, Vershinin AE, Andins SS. Metabiotic drug from symbiotic corynebacteria: prevention and treatment. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2019;18(4):59–66 (In Russ.).
11. Dalin IV, Fish NG. Microbial protein toxins. Moscow, Medicine, 1980 (In Russ.).
12. Kraskina NA, Lopatina TK, Blyakher MS, et al. Assessment of the immunomodulatory effect of vaccine preparations. Methodical recommendations (preclinical and clinical assessment). Moscow, 1990 (In Russ.).
13. Kriz B, et al. Determination of diphtheria antitoxin in guinea-pig sera by the Jensen and tissue-culture methods. *Journal of Biological Standardization*, 1980;2:289–295.
14. Miyamura K, et al. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using Vero cells I. Studies on factors affecting the toxin and antitoxin titration. *Journal of Biological Standardization*, 1974;2:189–201.
15. Miyamura K, et al. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using VERO cells II. Comparison with the rabbit skin method and practical application for seroepidemiological studies. *Journal of Biological Standardization*. 1974;2:203–209.
16. Aggerbeck H, Heron I. Improvement of a Vero cell assay to determine diphtheria antitoxin content in sera. *Biologicals: journal of the International Association of Biological Standardization*. 1991;19:71–76.
17. Maksimova NM, Yakimova TN, Markina SS, et al. Diphtheria in Russia in 21st century. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(5):4–15 (In Russ.).
18. Yakimova TN, Markina SS, Maksimova NM. Diphtheria today. *Monthly Newsletter Population Health and Environment*. 2013;12(249):18–19 (In Russ.).
19. Svenson S, Larsen K. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of diphtheria toxin antibodies. *Journal of Immunological Methods*, 1977;17:249–256.

20. Bjorkholm B, et al. Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholic. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1986;18:235–239.
21. Dengrove J, et al. IgG and IgG subclass specific antibody responses to diphtheria and tetanus toxoids in newborns and infants given DTP immunization. *Pediatric Research*. 1986;20:735–739.
22. Prevention of infectious diseases. Organization and implementation of serological monitoring of the state of collective immunity to infections controlled by means of specific prophylaxis (diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, rubella, mumps, poliomyelitis, hepatitis B). Methodical instructions. MU 3.1.2949-11 (In Russ.).
23. Halsey N, Galazka A. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. *Bulletin of the World Health Organization*. 1985;63:1151–1169.
24. Bray I, et al. Epidemic diphtheria and skin infections in Trinidad. *Journal of Infectious Diseases*. 1972;126:34–40.
25. Shabad AI, Manvelova MA, Chebotareva SV, et al. (1973). Application of small doses of ADS-toxoid for revaccination against diphtheria. *ZhMEI*. 6:33–38 (In Russ.).
26. Scheifele D, Halperin S, Ferguson A. Assessment of injection site reaction to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. *Vaccine*. 2001;19:4720–4726.
27. Scheifele D, et al. A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine – results of a randomized controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24:1059–1066.
28. Robbins J, et al. The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191:81–88.
29. Edwards K, et al. Evaluation of a new highly purified pertussis vaccine in infants and children. *The Journal of Infectious Diseases*. 1989;160:832–837.
30. Allerdist H, Ehrengut W, Fofana Y. Diphtheria immunity in Mali (mothers and their neonates and children under two years of age). *Tropenmedizin und Parasitologie*. 1981;32:274–275.
31. Kimura M, et al. A comparative trial of the reactogenicity and immunogenicity of Taceda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids: outcome of 3- to 8-month old infants, 9- to 23-month old infants and children, and 24- to 30-month-old children. *American Journal of Diseases of Children* (1960). 1991;145:734–741.
32. Bhandary B, Pamecka R, Mandowara S. Seroconversion following primary immunization with DPT vaccine: two versus three doses. *Indian Journal of Pediatrics*. 1981;18:41–47.
33. Pichichero M, Barkin R, Samuelson J. Pediatric diphtheria and tetanus toxoids-absorbed vaccine: immune response to the first booster following the diphtheria and tetanus toxoids vaccine primary series. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. 1986;5:428–430.
34. Simonsen O, et al. Susceptibility to diphtheria in population vaccinated before and after elimination of indigenous diphtheria in Denmark. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica. Section C, Immunology*. 1987;95:225–231.
35. Belov AB. Diphtheria: Lessons from the past epidemics and perspective of epidemic control. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012; 5(66):12–19 (In Russ.).
36. Chistyakova GG, Filatov NN, Korzhenkova MP et al. (2001). Major epidemic of diphtheria in Moscow in recent years: patterns. *ZhMEI*. 1:18–21 (In Russ.).
37. Upham J, et al. Dendritic cell immaturity during infancy restricts the capacity to express vaccine-specific T-cell memory. *Infection and Immunity*. 2006;74:1106–1112 (In Russ.).
38. Gazizova GR. Cytotoxic and antimutagenic effects of diphtheria toxin. *Kazan. Master Line*. 2000 (In Russ.).
39. Lewis K, et al. A double-blind study comparing an acellular pertussis-component DTP vaccine with a whole-cell pertussis-component DTP vaccine in 18-month-old children. *American Journal of Diseases of Children* (1960). 1986;140:872–876.
40. Anderson E, et al. Clinical and serological responses to acellular pertussis vaccine in infants and young children. *American Journal of Diseases of Children* (1960). 1987;141:949–953.
41. Maple P, et al. Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. *Vaccine*. 2001;19:167–173.
42. McQuillan G, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 2002;136:660–666.
43. Shmeleva EA, Firsova TN, Bouligina GS, et al. The content of antitoxic antidiphtheria antibodies in the blood serum of adults. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009;4(47):49–56 (In Russ.).

Об авторов

- **Елена Александровна Шмелёва** – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. +7 (985) 226-93-60, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- **Татьяна Николаевна Попова** – младший научный сотрудник Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. +7 (916) 264-16-82.
- **Алла Васильевна Сафронова** – старший научный сотрудник Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. +7 (909) 901-58-97.

Поступила: 22.12.2020. Принята к печати: 12.02.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena A. Shmeleva** – Dr. Sci. (Bio.), professor, chief researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. +7 (985) 226-93-60, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- **Tatyana N. Popova** – junior researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow. +7 (916) 264-16-82.
- **Alla V. Safronova** – senior researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow. +7 (909) 901-58-97.

Received: 22.12.2020. Accepted: 12.02.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.