

Значение уровня концентрации специфических антител в элиминации разных штаммов вируса клещевого энцефалита

Г.Н. Леонова (galinaleon41@gmail.com), В.А. Лубова, А.В. Калинин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», Владивосток

Резюме

Показана способность различных титров специфических антител нейтрализовать отличающиеся по вирулентности штаммы вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). В работе использовался специфический иммуноглобулин с титрами 1:100, 1:400 и 1:3200 и два штамма ВКЭ с дозой 3 lg TCID₅₀/мл (Dal negorsk – высоко патогенный и Primorye-437 – не патогенный для человека). Активность не нейтрализованного вируса изучалась *in vitro* и *in vivo* спустя 3, 24, 48, 72 ч после заражения культуры клеток СПЭВ. Иммуноглобулин в титре 1:100 не обладал защитным действием, в титре 1:400 ингибировал слабовирулентный штамм (P-437), но не штамм Dal negorsk, в титре 1:3200 ингибировал полностью оба штамма. На модели разных штаммов вируса КЭ предложены новые подходы для изучения эффективности специфической вакцинопрофилактики, индивидуальном назначении количества и сроков ревакцинации при КЭ.

Ключевые слова: штаммы вируса клещевого энцефалита, антитела, защитные титры

The Value of the Effect of the Level of Specific Antibodies on Elimination Different Tick-Borne Encephalitis Virus Strains

G.N. Leonova (galinaleon41@gmail.com), V.A. Lubova, A.V. Kalinin

Federal State Budgetary Scientific Institution «G.P. Somov Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology», Vladivostok

Abstract

We have shown the levels of specific antibodies that can neutralize different strains on the virulence of the virus of tick-borne encephalitis (TBE). Specific immunoglobulin with its titers of 1:100, 1:400 and 1:3200 and two TBEV strains with its doses 3 lg TCID₅₀/ml (Dal negorsk – highly pathogenic, Primorye-437 - not pathogenic for humans). Evidential basis of the activity of residual virus has been obtained *in vitro* and *in vivo* in 3, 24, 48 and 72 hours after infection cells of culture PK and mice *neinbrednyh* by the test samples. Immunoglobulin does not have a protective effect, if its titer is 1:100; inhibits low virulent strain (P-437), but not Dal negorsk one, if its titer is 1:400; and inhibits both strains, if its titer is 1:3200. Regarding the models of different TBE virus strains, this article suggests new approaches to studying the efficacy of specific vaccine prophylaxis and individual prescription of the amount and terms of revaccination for tick-borne encephalitis.

Key words: tick-borne encephalitis virus strain's, antibodies, protective titer

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) впервые был открыт и описан на Дальнем Востоке в 1937 году учеными двух экспедиций под руководством Л.А. Зильбера. К настоящему времени известны тысячи штаммов и изолятов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), выделенные на обширной территории Евразийского континента. На основе биологических и молекулярно-генетических особенностей штаммы ВКЭ были подразделены на три субтипа: дальневосточный (I), европейский (II) и сибирский (III) [1]. Нами установлено, что штаммы ВКЭ, изолированные от умерших и больных КЭ людей в Приморском крае, принадлежат к одному дальневосточному субтипу и составляют три кластера. Причем, штаммы ВКЭ, вызвавшие манифестные формы инфекции, входят в кластеры Sofjin- и Senzhang-подобных, а штаммы, не вызвавшие манифестные формы инфекции, – в кластер Oshima-подобных [2]. Были выявлены и описаны

особенности патогенного потенциала гетерогенной популяции штаммов дальневосточного ВКЭ [3].

К настоящему времени много публикаций об эффективности специфической профилактики [4 – 6]. При этом среди вакцинированных по полной схеме регистрируются редкие случаи заболевания КЭ [7]. В этой связи при изучении иммунологической эффективности вакцинопрофилактики против КЭ приобретает значение показатель уровня сероконверсии, при котором формируется защита людей, зараженных разными по вирулентности штаммами ВКЭ.

Цель настоящих исследований – получить новые данные *in vitro* и *in vivo* о противовирусной активности специфических антител с разными титрами по отношению к высоко и низко вирулентным штаммам вируса клещевого энцефалита.

Материалы и методы

Штаммы вируса КЭ. В работе были использованы 2 штамма ВКЭ: Dal negorsk (Dal) выделен

в 1973 году из мозга умершего больного очаговой формой КЭ; Primorye-437 (P-437) выделен в 1999 году из крови человека с укусом клеща, не заболевшего манифестной формой инфекции. Исходные титры штаммов вируса составляли для Dal – 8,0 Ig ТЦД₅₀/мл, P-437 – 5,0 Ig ТЦД₅₀/мл. Использован «Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита» производства «НПО «Микроген», (серия П609), титры в РТГА – 1:160 и в ИФА – 1:3200.

Описание опыта. Приготовлено три разведения иммуноглобулина (ИГ) с титрами в ИФА 1:100, 1:400 и 1:3200. Затем 0,9 мл ИГ каждого титра соединяли с 0,1 мл каждого штамма вируса КЭ содержащего 4,0 Ig ТЦД₅₀/мл, после чего рабочая доза вируса в опыте составила 3,0 Ig ТЦД₅₀/мл. В качестве контроля служили пробы штаммов вируса КЭ без иммуноглобулина. Приготовленные пробы помещали на 2 ч в холодильник +4 °С, которые наносили на монослой клеток СПЭВ на пробирках (по 3 пробирки). После 1 ч контакта в термостате монослой трижды промывали средой 199, заливали поддерживающей средой 199 с гентамицином и с 1% эмбриональной сыворотки коров и помещали в термостат для дальнейшего наблюдения за накоплением вируса в клетках и в культуральной жидкости спустя 3, 24, 48, 72 ч. Для учета усредненных показателей формировали из трех пробирок смесь для каждого срока наблюдения. Из клеток готовили слайды на предметных стеклах для подсчета процента зараженности клеток вирусом в непрямом методе иммунофлюоресценции (НМФА). Антиген ВКЭ внутри клеток выявляли с помощью нанесения иммунной сыворотки против ВКЭ и затем флуоресцирующих иммуноглобулинов (ФИТС) в рабочем разведении, указанном в инструкции изготовителя (Филиал «МЕДГАМАЛ», ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Просмотр слайдов проводили на микроскопе флуоресцентном MC-200 TF (MicroOptix, Австрия). Для вычисления процента антигенсодержащих клеток СПЭВ, инфицированных экспериментальными пробами, для каждого образца в пяти микроскопных полях (100 – 120 клеток на поле) подсчитывали общее количество клеток и иммунофлюоресцентно-положительных клеток. Процент вирус-положительных клеток определяли соотношением количества инфицированных вирусом клеток к общему количеству клеток.

Кроме того, интенсивность свечения антигена на 3-и сут. наблюдения визуализировали с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM710 (Carl Zeiss). В динамике опыта использовали контроли незараженных клеток СПЭВ и клетки, зараженные штаммами вируса КЭ.

Определяли титр вируса в надосадочной культуральной жидкости, которой после десятикратного разведения заражали односуточный монослой клеток СПЭВ, выращенных на 24-х луночных планшетах. После 1 ч контакта при температуре 37 °С зараженный монослой клеток промывали культуральной

средой 199, затем добавляли поддерживающую среду 199 с гентамицином и с 1% эмбриональной сывороткой коров и помещали в термостат. Наблюдения за цитопатическим действием штаммов проводили в течение 5 – 7 суток.

Кроме того, культуральной жидкостью экспериментальных проб, собранных спустя 72 часа, заражали подкожно по 0,2 мл не инбредных мышей весом 12 – 14 г (по 6 мышей на точку). Срок наблюдения составил 21 сут. О наличии вируса в экспериментальных пробах определяли по проценту павших животных и их средней продолжительности жизни (СПЖ). Животные содержались в условиях вивария, регламентируемых приказом Минздрава СССР №1179 от 10.10.1983 г. Опыты проводили в соответствии с приказами Минздрава СССР №755 от 12.09.1977 г. и №701 от 27.07.1978 г. «Об обеспечении принципов гуманного обращения с животными».

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica и Excel.

Результаты и обсуждение

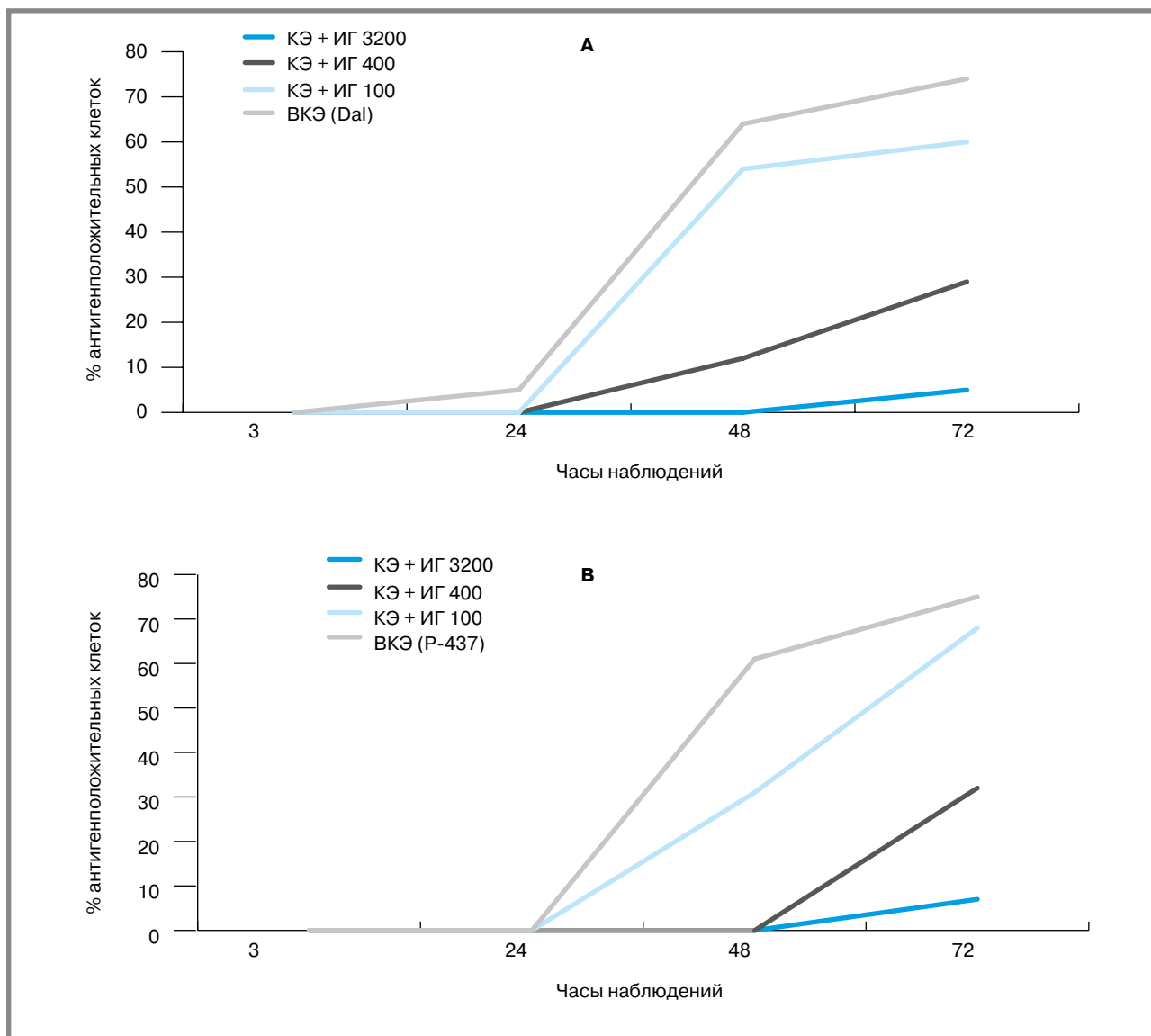
В ранее опубликованных нами работах [8, 9] был определен титр антител, обеспечивающий уровень иммунологической памяти (1:100) и защитный титр (1:400) специфических антител при эпидемически значимой заражающей дозе ВКЭ, равной 3,0 Ig ТЦД₅₀/мл. В настоящей работе мы расширили рамки исследования, а именно: определяли остаточное количество вируса после взаимодействия разных по патогенности для человека штаммов ВКЭ со специфическими антителами (ИГ в титрах 1:100, 1:400 и 1:3200) в динамике (0, 3, 24, 48, 72 час) *in vitro* и *in vivo*. Мы полагали, что таким образом сможем дополнить и уточнить представление о защитном уровне специфических антител у лиц, привитых против КЭ. С этой целью одновременно были проведены сравнительные наблюдения за процессом внутриклеточного и внеклеточного накопления штаммов Dal и P-437 вируса КЭ в пробах с разными титрами ИГ и без ИГ (контроль вируса).

Под действием ИГ внутриклеточное накопление антигена обоих штаммов ВКЭ более активно происходило при низком титре ИГ 1:100, замедленно – при титре 1:400 и отсутствие антигена зарегистрировано при титре ИГ 1:3200 (рис.1 А, В). Кроме того, интенсивность специфического свечения антигена штаммов ВКЭ, обработанных ИГ с разными титрами (1:100 и 1:400), спустя 72 ч после заражения клеток СПЭВ, наглядно показана с помощью конфокальной микроскопии. На рисунке 2 видно, что спустя 72 часа свечение антигена в пробах ИГ с титром 1:100 (слайды 3, 7) практически равноценно свечению антигена в контроле (слайды 2, 6). При титре ИГ 1:400 встречаются единично светящиеся клетки (слайды 4, 8).

Об уровне не нейтрализованного вируса специфическим ИГ с разными титрами можно судить

Рисунок 1.

Динамика накопления антигена в клетках СПЭВ, зараженных экспериментальными пробами (вирус КЭ + иммуноглобулин (ИГ) в титрах 1:100, 1:400 и 1:3200), в разные сроки наблюдения (А – опытные пробы со штаммом *Dal negorsk*; В – опытные пробы со штаммом *Primorye-437*).



не только по количеству антигена в клетках, но и по накоплению полноценных вирионов в культуральной жидкости клеток СПЭВ, зараженных изучаемыми штаммами ВКЭ. На рисунке 3 видно, что ИГ в титре 1:100 во все сроки наблюдения оказывал слабое вирулицидное действие по отношению к обоим штаммам, накопление которых по сравнению с контролем вируса наблюдалось, но с запозданием на 1 сут. Иммуноглобулин в титре 1:400 спустя 72 ч после заражения клеток способен затормозить развитие штамма *Dal* на 2 lg ЦПД₅₀/мл и штамма P-437 – на 1,5 lg ЦПД₅₀/мл. Причем, штамм P-437 появился в культуральной жидкости спустя 72 ч. И только ИГ с титром 1:3200 во все сроки наблюдения задерживал размножение обоих штаммов вируса КЭ.

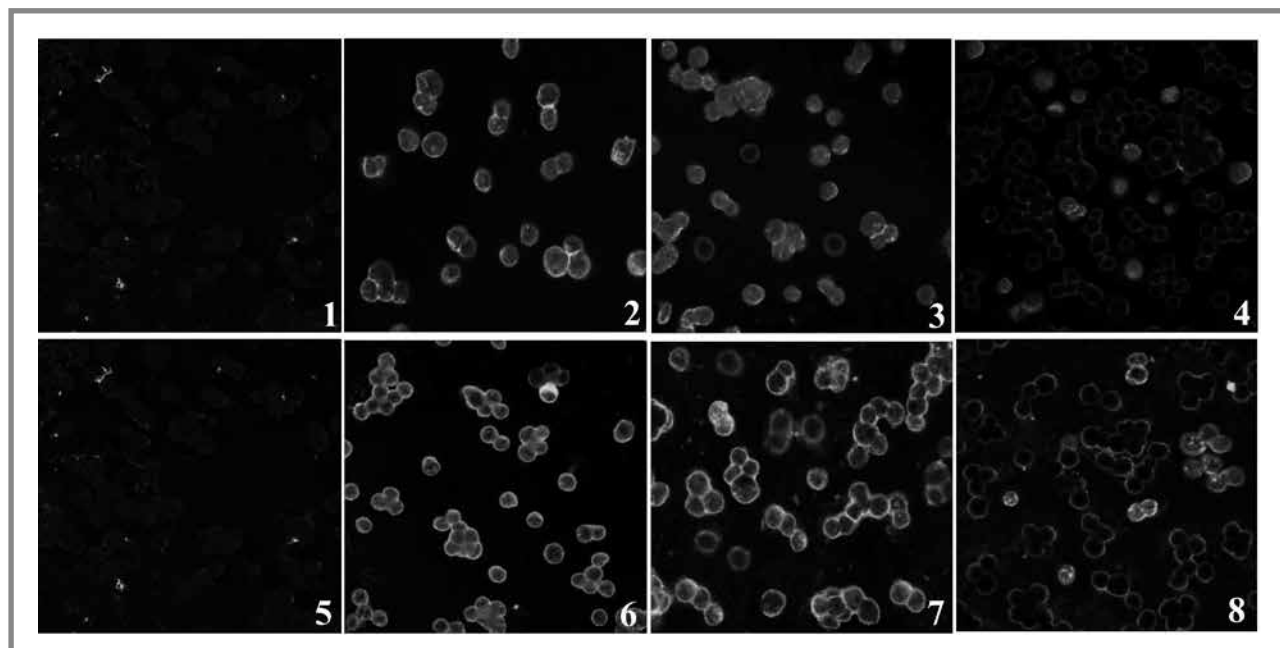
Полученные данные *in vitro* следовало подтвердить *in vivo* путем подкожного введения белым мышам культуральной жидкостью клеток СПЭВ, зара-

женных опытными пробами. Как видно в таблице 1, на 3 сут количество активного вируса в пробах штамма *Dal* с ИГ (1:100 и 1:400) восстановилось до контрольного уровня, вызывая 100% гибель животных. В пробах со штаммом P-437 иммуноглобулин в титре 1:100 защищал 33,2%, в титре 1:400 – 100% животных. Иммуноглобулин с высоким титром (1:3200) полностью ингибировал оба штамма, о чем свидетельствовали также данные по внутриклеточному накоплению специфического антигена (рис. 1) и внеклеточному накоплению реплицированного вируса клетками СПЭВ, зараженными экспериментальными пробами (рис. 3).

Учитывая, что в настоящем эксперименте были взяты два разных по патогенности для человека штамма ВКЭ в титре 3 lg ТЦД₅₀/мл, можно предположить, что вакцинированные люди с титром антител 1:100 могут не заболеть только при условии, что доза вируса, проникшего в кровь, будет очень

Рисунок 2.

Интенсивность специфического свечения антигена штаммов (Dal'negorsk и Primorye-437) вируса КЭ, обработанных специфическим иммуноглобулином с титрами 1:100 и 1:400 спустя 72 ч после заражения клеток СПЭВ экспериментальными пробами



Примечание: Лазерная сканирующая конфокальная микроскопия, изображения получены при проведении трех независимых экспериментов. Увеличение $\times 4000$ раз. 1, 5 – контроль незараженных клеток СПЭВ; 2 – клетки, инфицированные штаммом Dal'negorsk; 3 – клетки, инфицированные штаммом Dal' + иммуноглобулин в титре 1:100; 4 – клетки, инфицированные штаммом Dal' + иммуноглобулин в титре 1:400; 6 – клетки, инфицированные штаммом Primorye-437; 7 – клетки, инфицированные штаммом P-437 + иммуноглобулин в титре 1:100; 8 – клетки, инфицированные штаммом P-437 + иммуноглобулин в титре 1:400.

Таблица 1.

Сравнительная активность *in vivo* вируса, реплицированного в клетках СПЭВ и поступившего в культуральную жидкость на 3 день наблюдения после заражения клеток штаммами Dal'negorsk и Primorye-437 вируса клещевого энцефалита

Штаммы вируса КЭ	Показатели	Контроль	Вirus+иммуноглобулин с титрами:		
			1:100	1:400	1:3200
Dal'negorsk	% павших мышей	100	100	100	0
	СПЖ мышей	7,3	7,5	8,3	21
Primorye-437	% павших мышей	100	66,8	0	0
	СПЖ мышей	12,3	15	21	21

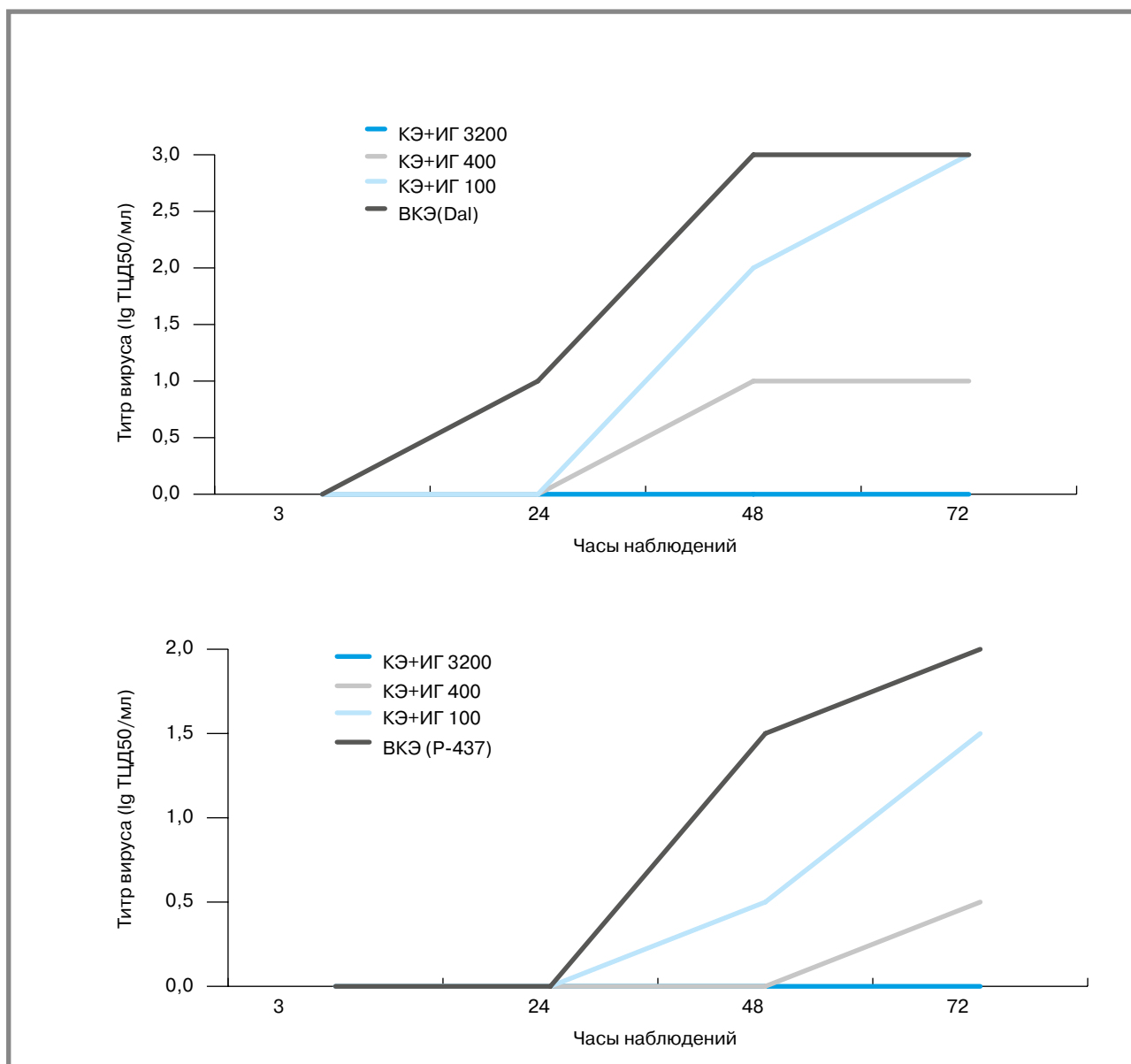
низкой, или, естественно, если это будет невирусный штамм ВКЭ. Однако даже при таких условиях вероятность заболеть КЭ остается все же высокой. Известно, что в группе вакцинированных лиц встречаются случаи с лихорадочной формой КЭ и иногда с менингеальной [7]. Такие случаи возможны у вакцинированных не только при уровне антител 1:100, но и при более высоких титрах специфических антител. Нельзя с уверенностью считать, что титр антител 1:400 является защитным, как было показано нами ранее [8, 9]. Тем более, что у некоторых лиц могут формироваться низкие показатели специфических антител при вакцинации даже высоко иммуногенными вакцинами против КЭ [8, 10]. В настоящих экспериментах установлено: остаточный вирус хоть и с запозданием

на 1 – 2 сут. способен реплицироваться, поступать в культуральную жидкость и вызывать цитопатический эффект зараженных клеток СПЭВ.

Ранее нами было показано, что штамм P-437 обладает длительным периодом накопления вируса в мозге экспериментально зараженных белых мышей (7 – 14 сут), у которых была отмечена лишь незначительная реакция сосудов мягкой мозговой оболочки [11]. Выявленные нами [2] точечные мутации в активном центре вирусной сериновой протеазы (в комплексе NS2B/NS3) штамма P-437, возможно, способствовали задержке накопления вируса в месте инокуляции, ограничивая распространение его в ЦНС. Вероятность выжить таким штаммам в организме даже у не вакцинированных лиц не высокая. Уже в начальном периоде инфек-

Рисунок 3.

Накопление вируса в культуральной жидкости клеток СПЭВ, зараженных экспериментальными пробами штаммов Dal' (А) и Р-437 (В) без иммуноглобулина (контроль вируса) и с иммуноглобулином в титрах 1:100, 1:400 и 1:3200



ционного процесса, как правило, происходит элиминация их из организма. С более выраженным успехом элиминация вируса может происходить у вакцинированных лиц даже при низких титрах специфических антител.

Штаммы, вызвавшие манифестные формы инфекции, могут по-разному проявить себя в организме, в зависимости от исходного состояния иммунной системы, которая, как известно, может предопределить разное течение инфекционного процесса: либо элиминация вируса с последующим выздоровлением пациента, либо неблагоприятный исход. В этих случаях надежную защиту от заболевания у вакцинированных лиц может обеспечить только высокий титр специфических антител.

Длительное сохранение антител у некоторых привитых лиц, а также нарушение курса вакцинации

показывает на целесообразность индивидуального подхода к каждому пациенту перед проведением ревакцинации. Мы полагаем, если в сыворотке крови уровень IgG составляет 1:400 и ниже, следует продолжить курс вакцинации, при титре антител 1:800 и выше ревакцинацию можно отсрочить при условии ежегодного контроля показателей специфического иммунитета в предэпидемический сезон.

Представленные данные на модели разных штаммов вируса КЭ открывают новые возможности для изучения эффективности специфической вакцинопрофилактики, индивидуальном назначении количества и сроков ревакцинации не только при КЭ, но и при других инфекциях.

Выводы

1. Показаны уровни специфических антител, способные нейтрализовать разные по вирулентности штаммы вируса клещевого энцефалита.

2. Низкие титры антител (1:100 и 1:400) могут нейтрализовать только низкую дозу не вирулентного штамма вируса клещевого энцефалита.
3. При проведении иммунопрофилактики после присасывания клеща, инфицированно-

го вирусом КЭ, надежную защиту от заболевания лиц, заразившихся вирулентными штаммами вируса КЭ, вероятно, может обеспечить только высокий титр специфических антител.

Литература

1. King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B., Lefkowitz, E.J. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier; 2012: 1003 – 1020.
2. Belikov S.I., Kondratov, I.G., Potapova, U.V., Leonova, G.N. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. 2014. PLoS One. Apr 16; 9(4):e94946. doi: 10.1371/journal.pone.0094946. eCollection 2014.
3. Leonova, G.N., Belikov, S.I., Kondratov, I.G., Takashima, I. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. Virology. 2013; 443: 89 – 98.
4. Пеньевская Н.А. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики. Омский научный вестник. 2010: 230.
5. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. Хабаровск; 2014: 248.
6. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Киличина А.С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области. Вестник Уральской государственной медицинской академии. Екатеринбург. 2010; 21: 125 – 132.
7. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н., Стенько Е.А., Горфинкель А.Н., Кармышева В.Я. и др. Необычный случай летального клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (1): 58 – 66.
8. Леонova Г.Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем. Бюл. СО РАМН, 2011, №4, 79-85.
9. Leonova G.N. Pavlenko E.V., Maystrovskaya O.S., Chausov E.V. Protective antibody titer for patients vaccinated against Tick-borne Encephalitis. Procedia in Vaccinology 4 (2011) 84 – 91.
10. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. Медицина для всех. 2002, 151.
11. Leonova G.N., Maystrovskaya O.S., Kondratov I.G., Takashima I., Belikov S.I.
12. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection. Virus Res. 2014, 189, 34 – 42.

References

1. King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B., Lefkowitz, E.J. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Edited by: King A.M.Q., Lefkowitz E., Adams M. J. Carstens E. B., San Diego: Elsevier, 2012:1003 – 1020.
2. Belikov, S.I., Kondratov, I.G., Potapova, U.V., Leonova, G.N. The Relationship between the Structure of the Tick-Borne Encephalitis Virus Strains and Their Pathogenic Properties. 2014. PLoS One. Apr 16; 9(4):e94946. doi: 10.1371/journal.pone.0094946. eCollection 2014.
3. Leonova, G.N., Belikov, S.I., Kondratov, I.G., Takashima, I. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. Virology. 2013, 443, 89 – 98.
4. Penyevskaya N.A. Assessment of the efficacy of etiotropic prevention of infections transmitted by ixodid ticks: theoretical and practical issues. Omssky nauchnyy bulletin' [Omsk Scientific Bulletin]. 2010, p 230 (in Russian).
5. Zaharycheva T.A. Tick-borne encephalitis in the Khabarovsk Territory: yesterday, today and tomorrow. Khabarovsk, 2014: 248 (in Russian).
6. Romanenko V.V., Ankudinova A.V., Kilyachina A.S. The efficacy of mass vaccine prophylaxis program against tick-borne encephalitis in Sverdlovsk Oblast. Vestnik Ural'skoi Medicinskoy Akademii [Bulletin of the Ural State Medical Academy]. Ekaterinburg. 2010; 21:125 – 132 (in Russian).
7. Pogodina V.V., Luchinina S.V., Stepanova O.N., Stenko E.A., Gorfinkel A.N., Karmysheva V.Y. et al. Abnormal lethal case of tick-borne encephalitis in a patient vaccinated with vaccines of different genotypes (Chelyabinsk Oblast). Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni. [Epidemiology and infectious disease]. 2015; 20 (1): 56 – 6 (in Russian).
8. Leonova L.N. Vaccine prophylaxis against tick-borne encephalitis in past, present and future. Bulletin of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2011; 4: 79 – 85 (in Russian).
9. Leonova G.N. Pavlenko E.V., Maystrovskaya O.S., Chausov E.V. Protective antibody titer for patients vaccinated against Tick-borne Encephalitis. Procedia in Vaccinology 4 (2011) 84-91.
10. Kostinov M.P., Gurvich E.B. New generation vaccines in the prevention of infectious diseases. Medicine for everyone. 2002, 151(in Russian).
11. Leonova G.N., Maystrovskaya O.S., Kondratov I.G., Takashima I., Belikov S.I.
12. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection. Virus Res. 2014, 189, 34 – 42.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Позиция ВОЗ в отношении столбнячных вакцин глобальных действий

В 2015 году в ВОЗ поступила информация о 10 301 случае столбняка, включая 3551 у новорожденных. В европейском регионе ежегодно регистрируется от 49 до 167 случаев столбняка (0,01 на 100 тыс. населения), из которых 65% приходится на возраст старше 65 лет. Та же закономерность прослеживается в США. Вакцины, содержащие столбнячный анатоксин (АС-В), начали производиться с 1924 года. В настоящее время все препараты выпускают в сорбированном виде.

Столбнячный анатоксин отнесен к наиболее безопасным (very safe) препаратам. Частота развития стерильных абсцессов после АС-В составляет 6 – 10 случаев на 1 млн доз. Общие реакции (недомогание, повышение температуры, сыпь) на введение столбнячного анатоксина развиваются у 0,5 – 10% привитых. Тяжелые осложнения чрезвычайно редки. Так в США частота неврита плечевого нерва, развившегося в течение 0 – 60 суток после прививки, по данным спонтанных сообщений, со-

ставляла 0,69 на 10 млн доз, а частота анафилактических реакций – 1,6 на 1 млн доз. Не подтверждена связь между введением АС-В и развитием синдрома Гийена-Барре.

Цель вакцинации - глобальная элиминация столбняка родильниц и новорожденных, а также всего населения земли. Это может быть достигнуто использованием 6-дозовой схемы иммунизации АС-В (3 прививки курса вакцинации и 3 ревакцинации), начиная с рутинной вакцинации детей. Все дети планеты должны быть иммунизированы против столбняка. Особое внимание обращено на ревакцинацию лиц пожилого возраста. Вакцинацию беременных рекомендуется осуществлять с учетом вакцинального анамнеза.

Подготовил Н.А. Озерецковский

Источник: Tetanus vaccines: WHO position paper- February 2017. Weekly Epidemiological Record. 2017; 6 (92): 53 – 76.