

Популяционный иммунитет к дифтерии и столбняку в Республике Беларусь в условиях многолетней иммунизации

В. Л. Колодкина¹ (vkolodkina@gmail.com), Е. О. Самойлович¹ (esamoilovich@gmail.com),
В. С. Мартынов¹ (martynovvs@gmail.com), И. Н. Глинская² (irinaglinskaya@yandex.ru),
В. С. Высоцкая² (zavimun@rceph.by)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26

¹ Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного
здоровья, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме

Представлены результаты исследования IgG к дифтерии и столбняку у 785 жителей различных регионов Республики Беларусь в возрасте 1–76 лет в 2017 г. в условиях многолетнего (с 1999 г.) применения следующей схемы иммунизации: в 3, 4, 5 и 18 месяцев – АКДС вакцина, в 6 лет – АДС, в 11 лет – АД-М, в 16 лет, 26 лет и каждые последующие 10 лет – АДС-М или АД-М. Концентрацию антител определяли с использованием тест-систем Virion/Serion (Германия) и оценивали в соответствии с международным стандартом: менее 0,01 МЕ/мл – ниже защитного уровня, 0,01–0,09 МЕ/мл – минимально защитный, 0,1 – <1 МЕ/мл – защитный, ≥ 1,0 МЕ/мл – высоко защитный. Показано, что доля иммунных против дифтерии и столбняка (антитела в титре 0,01 МЕ/мл и выше) составила 96,7% (ДИ 95,4 ± 97,9) и 99,5% (ДИ 99,0 ± 100,0), соответственно, и являлась достаточно высокой во всех возрастных группах населения – от 87,7 до 100% в отношении дифтерии и от 96,5 до 100% в отношении столбняка. У серопозитивных лиц антитела присутствовали в основном в защитных и высоко защитных (0,1 МЕ/мл и выше) титрах: у 93,7% лиц 1–14 лет, 88,7% – 15–19 лет, 78,4% – 20–76 лет – в отношении дифтерии и у 100,0% лиц 1–14 лет, 100,0% – 15–19 лет, 99,3% – 20–76 лет – в отношении столбняка. Сравнение полученных результатов с результатами ранее выполненных исследований (1989–1994 гг. – в период вспышки дифтерии, в 1998–2001 гг. – после проведения кампании массовой иммунизации, в 2004 г. – в условиях продолжающейся регистрации единичных случаев дифтерии среди взрослых) свидетельствует о том, что данные 2017 г. показали самый высокий уровень иммунитета к дифтерии и столбняку за последние 30 лет наблюдений.

Ключевые слова: дифтерия, столбняк, антитела, популяционный иммунитет

Для цитирования: Колодкина В. Л., Самойлович Е. О., Мартынов В. С. и др. Популяционный иммунитет к дифтерии и столбняку в Республике Беларусь в условиях многолетней иммунизации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 19-26. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26

Population Immunity to Diphtheria and Tetanus in the Republic of Belarus Following Long-Standing Vaccination

V. L. Kolodkina¹ (vkolodkina@gmail.com), E. O. Samoilovich¹ (esamoilovich@gmail.com), V. S. Martinov¹ (martynovvs@gmail.com),
I. N. Glinskaya² (irinaglinskaya@yandex.ru), V. S. Vysotskaya² (zavimun@rceph.by)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26

¹ Republican Research & Practical Center for Epidemiology & Microbiology, Minsk, Belarus;

² Republican Center for Hygiene, Epidemiology & Public Health, Minsk, Belarus

Resume

Study results of IgG to diphtheria and tetanus in 785 residents aged from 1 to 76 years old from different regions of the Republic of Belarus (in 2017) in long-term (since 1996) immunization schedule: at 3, 4, 5 and at 18 months old – DTP vaccine, at 6 years old – DT, at 11 years old – Diphtheria toxoid, at 16 years old, 26 years old and every following 10 years – Td or Diphtheria toxoid are presented. The antibody concentration was measured by Virion/Serion kits (Germany) and evaluated in accordance with the international standard: less than 0.01 IU/ml – individual is susceptible, 0.01–0.09 IU/ml – levels of antitoxin giving some degree of protection, 0.1 – < 1 IU/ml – protective level of circulating antitoxin, ≥ 1.0 IU/ml – a level of antitoxin giving long-term protection. It was shown that the proportion of immune individuals against diphtheria and tetanus (with antibodies ≥ 0.01 IU/ml) was 96.7% (CI 95.4 ± 97.9) and 99.5% (CI 99.0 ± 100.0), respectively, and was quite high in all the population age groups – from 87.7 to 100% for diphtheria and from 96.5 to 100% for tetanus. In seropositive individuals IgG were presented mainly in protective and highly protective (≥ 0.1 IU/ml) titers: for diphtheria 93.7% – in 1–14 years old; 88.7% – in 15–19 years old; 78.4% – in 20–76 years old and for tetanus 100.0% – in 1–14 years old; 100.0% – in 15–19 years old; 99.3% – in 20–76 years old. Comparison of the current and previous studies results (in 1989–1994 – during the outbreak of diphtheria, in 1998–2001 – after the mass immunization campaign, in 2004 – in the context of continuous single cases of diphtheria registration in adults) had shown that the data of 2017 demonstrated the highest population immunity level to diphtheria and to tetanus in the last 30 years of observation.

Key words: Diphtheria, Tetanus, IgG antibodies, Population immunity

For citation: Kolodkina EO, Samoilovich VS, Martinov IN et al. Population Immunity to Diphtheria and Tetanus in the Republic of Belarus Following Long-Standing Vaccination. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (3): 19-26. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26 (in Russian)

Введение

Вакцинация является единственным способом защиты от многих инфекционных заболеваний, в том числе и от дифтерии и столбняка. Защита от этих инфекций, как правило, обеспечивается с помощью одного вакцинного препарата – адсорбированного дифтерийно-столбнячного анатоксина, который был разработан в 20-е годы прошлого столетия. Несколько позднее (в 40-е годы) на основании этого препарата была создана коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС-вакцина), состоящая из дифтерийного и столбнячного анатоксинов и убитого коклюшного микроба. Разработаны, лицензированы и нашли в последние годы применение и вакцины, в которых дифтерийный и столбнячный анатоксины и коклюшный микроб либо его антигены комбинированы с другими антигенами (гепатита В, гемофильной палочки типа b, инактивированной полиомиелитной вакциной).

Несмотря на то, что с внедрением вакцинации заболеваемость дифтерией и столбняком существенно снизилась, и в настоящее время эти инфекции продолжают возникать. В последнее десятилетие в мире ежегодно регистрируется около 5000 случаев дифтерии. Наибольшее число их регистрируется в Индии (18350 случаев с 2011 по 2015 гг.), Индонезии (3203 случая), Мадагаскаре (1633 случая), Непале (1440 случаев), Иране (513 случаев) [1].

Документ 2006 г., определявший позицию ВОЗ в отношении вакцинации против дифтерии [2], рекомендовал обязательную вакцинацию младенцев с использованием трех доз вакцины. Согласно этому документу, в целях компенсации недостатка естественного бустерного иммунного эффекта первичная иммунизация должна в более позднем детском возрасте дополняться бустерной иммунизацией дифтерийным анатоксином. Оптимальное время введения и число бустерных доз определяются на основе результатов эпидемиологического надзора. Как возможные варианты рассматриваются бустерные дозы в возрасте 12 месяцев, при поступлении в школу и незадолго до окончания школы. Указывается, что для лиц, проживающих в низкокэндемичных или неэндемичных районах, могут потребоваться бустерные прививки дифтерийным анатоксином с интервалом в 10 лет для обеспечения пожизненной защиты.

По данным обзора национальных календарей профилактических прививок, наряду с первичной вакцинацией и ревакцинациями детей бустерная иммунизация взрослых проводится в 40 странах (21%) мира, в том числе Республике Беларусь, Российской Федерации, США, Канаде и других странах. В ряде стран, в частности в Соединенном Королевстве, наряду с первичной иммунизацией проводится бустерная вакцинация детей и подростков, но не проводится иммунизация взрослых. В некоторых странах (49 стран, 25%) плановая иммунизация против дифтерии и столбняка

ограничивается тремя дозами первичного вакцинного комплекса [1].

Эпидемиологическая ситуация по дифтерии, сложившаяся в мире в последние годы, является подтверждением того, что бустерная иммунизация детей и подростков является чрезвычайно важной для контроля этой инфекции, что нашло отражение и в позиции ВОЗ по дифтерии, опубликованной в 2017 г. [3]. В соответствии с этим документом первичная иммунизация детей проводится с использованием трех доз вакцины (в период 6 недель – 6 месяцев с интервалом между дозами в 4 недели), для введения бустерных доз рекомендуются возрастные интервалы 12–23 месяца, 4–7 лет, 9–15 лет. Отмечается, что с учетом увеличивающейся продолжительности жизни может потребоваться бустерная иммунизация взрослых, однако для решения этого вопроса необходимы дополнительные исследования.

Крупнейшая вспышка дифтерии, имевшая место в странах бывшего Советского Союза (более 157 000 зарегистрированных случаев, 5000 – с летальным исходом за период 1990-1998 гг. [4]) коснулась и Республики Беларусь. Резкий подъем заболеваемости дифтерией в Беларуси начался с 1992 г. (68 случаев) и достиг своего пика в 1995 г. (319 случаев). В целом в течение 6 лет эпидемического подъема заболеваемости (1992–1997 гг.) было зарегистрировано 1012 случаев дифтерии, из них 28 (2,8%) – с летальным исходом [5]. Основными причинами развития эпидемического подъема заболеваемости дифтерией явились снижение охвата иммунизацией детей и провал в противодифтерийном иммунитете среди взрослых, о чем свидетельствовали данные серологических исследований [6–8]. Переломить сложившуюся ситуацию стало возможным путем проведения наряду с плановой иммунизацией детей кампаний массовой иммунизации взрослых, в рамках которых в 1996 г. было привито более 6 миллионов человек в возрасте 18–56 лет и в 2005–2006 гг. – 2 800 000 человек в возрасте 18–66 лет. Проведенные кампании иммунизации существенным образом отразились на заболеваемости. С 1998 по 2001 г. зарегистрировано 153 случая дифтерии. С 2002 г. по 2010 г. регистрировались единичные случаи дифтерии преимущественно среди взрослых, с 2011 по 2017 г. дифтерия в Республике Беларусь не регистрировалась.

В зависимости от эпидемиологической ситуации и с учетом результатов сероэпидемиологических исследований совершенствовалась схема вакцинации против дифтерии и столбняка. В последние годы (начиная с 1999 г.) схема включала иммунизацию в возрасте 3, 4, 5 и 18 месяцев вакциной АКДС, в 6 лет – АДС, в 11 лет – АД-М, в 16 лет, 26 лет и каждые последующие 10 лет АДС-М или АД-М. Охват иммунизацией против дифтерии

и столбняка как детей, так и взрослых являлся высоким (97–98%).

Цель настоящего исследования – анализ популяционного иммунитета к дифтерии и столбняку в Республике Беларусь.

Материалы и методы

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.06.2017 № 690 на наличие противодифтерийных и противостолбнячных антител класса G исследованы 785 сывороток крови лиц в возрасте 1–76 лет, собранных во всех регионах страны (г. Минске (164 сыворотки), Брестской области (118 сывороток), Витебской (94 сыворотки), Гомельской (112 сывороток), Гродненской (94 сыворотки), Минской (106 сывороток) и Могилевской (97 сывороток)) в 2017 г. методом случайной выборки. Образцы сывороток крови до проведения исследования хранили при -20°C .

Концентрацию противодифтерийных и противостолбнячных G антител определяли с использованием тест-систем SERION ELISA classic Diphtheria IgG и SERION ELISA classic Tetanus IgG (Virion/Serion, Германия) в МЕ/мл и оценивали в соответствии с международным стандартом: менее 0,01 МЕ/мл – ниже защитных, 0,01–0,09 МЕ/мл – минимально защитные, 0,1 – <1 МЕ/мл – защитные, $\geq 1,0$ МЕ/мл – высоко защитные.

Среди 785 обследованных сведения о вакцинации против дифтерии и столбняка имелись у 730. У 52 обследованных (2 детей и 50 взрослых) отсутствовали сведения о прививках, трое (1 ребенок и 2 взрослых) не были привиты. Анализ прививочного статуса 730 обследованных показал, что дети 1–14 лет и подростки 15–17 лет были привиты в соответствии с календарем прививок и согласно возрасту получили от 2 до 6 доз вакцины. Среди 582 взрослых с данными о прививках 20 человек имели сведения о всех прививках с рождения и получили 6, 7, 8 доз вакцины в зависимости от возраста. Остальные 562 взрослых имели только данные о последней прививке (265 человек), о последних двух (85 человек), трех (86 человек), четырех (65 человек), пяти (47 человек), шести (11 человек) и семи (3 человека). Среди обследованных взрослых 50 человек были привиты в кампанию массовой иммунизации в 1996 г., 57 человек – в кампанию дополнительной иммунизации взрослых в 2005–2006 гг. и 125 человек были привиты в период обеих кампаний иммунизации.

Статистическая обработка результатов проводилась по общепринятым методам вариационной статистики с использованием компьютерной программы Statistica 10 [9].

Результаты и обсуждение

Анализ противодифтерийного иммунитета показал, что доля иммунных против дифтерии лиц

(антитела в титре 0,01 МЕ/мл и выше) составила 96,7% (ДИ 95,4 ÷ 97,9) и являлась достаточно высокой во всех возрастных группах населения – от 87,7 до 100% (табл. 1).

Высокий уровень серопозитивных (от 96,5 до 100%) отмечался среди детей 1–14 лет, подростков и взрослых моложе 60 лет. Доля иммунных лиц была несколько ниже среди взрослых 60 лет и старше. Антитела в титре 0,01 МЕ/мл и выше имели 89,2% взрослых в возрасте 60–69 лет и 87,7% в возрасте 70–76 лет. У серопозитивных лиц антитела присутствовали в основном в защитных и высоко защитных титрах (у 93,7% лиц 1–14 лет; 88,7% – 15–19 лет, 78,4% – 20–76 лет). Среди взрослых 20–76 лет достоверно менее защищенными были лица 50–59 лет и наименее защищенными 60–76 лет. Защитные и высоко защитные уровни антител имели 91,7% лиц 20–49 лет против 74,4% лиц 50–59 лет и 56,5% лиц 60–76 лет ($P < 0,05$) (рис. 1).

Проведенный анализ показателей противодифтерийного иммунитета у серопозитивных лиц в зависимости от интервала от последней дозы АДС-М либо АД-М вакцины показал, что среди обследованных не позднее 5 лет после вакцинации 88,2% (391 из 443) имели антитела в титре 0,1 МЕ/мл и выше, в том числе 37,1% (145 из 391) – в высокозащитных титрах (≥ 1 МЕ/мл). Только 11,8% (52 из 443) обследованных в этом интервале имели антитела в минимально защитных титрах (0,01 – < 0,1 МЕ/мл) (табл. 2).

Достоверное снижение концентрации антитоксических противодифтерийных антител отмечалось по прошествии 10, 15 и 20 лет (табл. 2). Отмечалось наиболее выраженное снижение высоких концентраций антител. Доля лиц с антителами в концентрации ≥ 1 МЕ/мл составила 18,5%; 7,6%; 0% среди обследованных соответственно в интервале > 5–10 лет, > 10–15 лет и > 15–20 лет против 32,7%, обследованных в интервале до 5 лет. Несмотря на снижение концентрации противодифтерийных антител, средняя геометрическая концентрации антител среди обследованных в интервале > 10–15 лет от последней прививки оставалась на протективном уровне и равнялась 0,216 МЕ/мл. Число обследованных в интервале > 15–20 лет было очень небольшим (12 человек), но и среди них средняя геометрическая концентрации антител была на протективном уровне и составила 0,127 МЕ/мл.

Территориальный анализ популяционного иммунитета к дифтерии показал, что высокий уровень иммунных лиц отмечался во всех семи регионах Республики Беларусь. Антитела в титре 0,01 МЕ/мл и выше имели от 94,1 до 100% обследованных в зависимости от региона ($p > 0,05$), и доля защищенных и высоко защищенных лиц (антитела в титре 0,1 МЕ/мл и выше) варьировала от 70,7 до 88,3% (табл. 3). Наименее защищенными во всех регионах были взрослые старше 50 лет,

Таблица 1.
Противодифтерийный иммунитет в разных возрастных группах населения Беларуси, 2017
Antidiphtheria immunity in different age groups of the population of Belarus, 2017

Возрастная группа (год рождения) Age group (year of birth)	Число обследо- ванных Number of people surveyed (n)	С антителами в титре With antibodies levels < 0,01 IU/ml (%)	95% ДИ CI	С антителами в титре With antibodies levels ≥ 0,01 IU/ml (%)	95% ДИ CI
1–5 (2016–2012)	34	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
6–10 (2011–2007)	41	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
11–14 (2006–2003)	36	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
15–19 (2002–1998)	53	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
20–24 (1997–1993)	44	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
25–29 (1992–1988)	56	1,8	1,7 ÷ 5,3	98,2	94,7 ÷ 101,7
30–34 (1987–1983)	61	3,3	1,2 ÷ 7,7	96,7	92,3 ÷ 101,2
35–39 (1982–1978)	49	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
40–44 (1977–1973)	59	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
45–49 (1972–1968)	58	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
50–54 (1976–1963)	57	3,5	1,3 ÷ 8,3	96,5	91,7 ÷ 101,3
55–59 (1962–1958)	60	1,7	1,6 ÷ 4,9	98,3	95,1 ÷ 101,6
60–69 (1957–1948)	120	10,8	5,3 ÷ 16,4	89,2	83,6 ÷ 94,7
70–76 (1947–1941)	57	12,3	3,8 ÷ 20,8	87,7	79,2 ÷ 96,2
Итого	785	3,3	2,1 ÷ 4,6	96,7	95,4 ÷ 97,9

Рисунок 1.
Концентрация противодифтерийных антител у серопозитивных лиц в различных возрастных группах населения Беларуси, 2017 г.
The concentration of antidiphtheria antibodies in seropositive individuals in different age groups of the population of Belarus, 2017

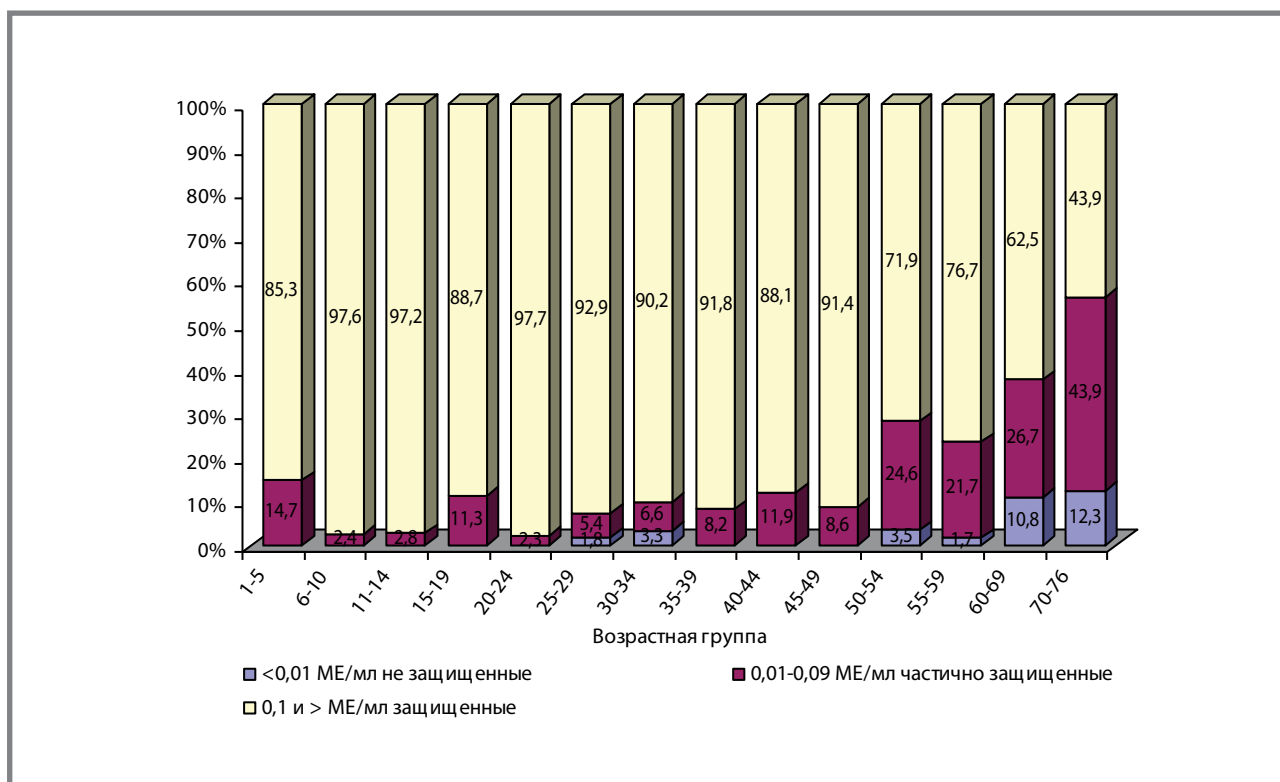


Таблица 2.

Показатели противодифтерийного иммунитета в зависимости от интервала от последней дозы АДС-М вакцины, 2017
 Indicators of antidiphtheria immunity, depending on the interval from the last dose of Td vaccine

Интервал от последней прививки АДС-М вакцины The interval from the last Td vaccination	≤ 5 лет	>5 – ≤10 лет	> 10– ≤ 15 лет	> 15 – ≤ 20 лет	Всего
Число обследованных Number of people surveyed	443	146	105	12	706
Титры антител 0,01 – < 0,1 МЕ/мл Titre of antibodies	52 (11,8%)	22 (15,1%)	25 (23,8%)	6 (50%)	105(14,9%)
Титры антител 0,1– < 1 МЕ/мл Titre of antibodies	246 (55,5%)	97 (66,4%)	72 (68,6%)	6 (50%)	421 (59,6%)
Титры антител ≥ 1 МЕ/мл Titre of antibodies	145 (32,7%)	27 (18,5%)	8 (7,6 %)	0	180 (25,5%)
Среднее значение концентрации антител (МЕ/мл) Mean concentration of antibodies	0,771	0,615	0,385	0,255	0,672
Стандартное отклонение (МЕ/мл) Standard deviation	0,633	0,553	0,400	0,284	0,601
Геометрическое значение концентрации антител (МЕ/мл) Geometric value of the concentration of antibodies	0,464	0,363	0,216	0,127	0,383
Минимум (МЕ/мл) Min	0,014	0,010	0,015	0,029	0,010
Максимум (МЕ/мл) Max	2,000	2,000	1,768	0,737	2,000
Медиана (МЕ/мл) Median	0,590	0,447	0,218	0,123	0,469

Таблица 3.

Удельный вес (%) не иммунных, иммунных и лиц, имеющих антитела в защитных и высоко защитных титрах против дифтерии в регионах Беларуси, 2017 г.

The proportion (%) of non-immune, immune and individuals with antibodies in protective and highly protective titers against diphtheria in the regions of Belarus, 2017

Регион (область) Region	Число обследованных Number of people surveyed (n)	С антителами в титре With antibodies levels < 0,01 IU/ml (%)	With antibodies levels ≥ 0,01 IU/ml (%)	With antibodies levels ≥ 0,1 IU/ml (%)
г. Минск Minsk	164	4,3	95,7	83,5
Брестская Brest region	118	5,9	94,1	78,0
Витебская Vitebsk region	94	2,1	97,9	88,3
Гомельская Gomel region	112	4,5	95,5	70,7
Гродненская Grodno region	94	1,1	98,9	84,0
Минская Minsk region	106	3,8	96,2	84,0
Могилевская Mogilev region	97	0,0	100,0	84,5
Беларусь Belarus	785	3,3	96,7	81,3

в особенности в возрасте 60–76 лет. Однако уровень серопозитивных лиц даже в наименее защищенной группе 60–76 лет превышал 75% и варьировал от 80,0 до 91,3% в зависимости от региона.

Показатели противостолбнячного иммунитета так же оказались высокими. В целом доля иммунных против столбняка (антитела в титре 0,01 МЕ/мл и выше) составила 99,5% (ДИ 99,0 ÷ 100,0) и колебалась в разных возрастных группах населения от 96,5 до 100% (рисунок 2). Антитела в защитных и высоко защитных титрах (0,1 МЕ/мл и выше) имели 94,6% детей 1–14 лет; 88,7% лиц в возрасте 15–19 лет; 96,4% взрослых моложе 60 лет. В группах 60–69 лет и 70–76 лет доля таких лиц составила соответственно 85,0 и 73,7% и была достоверно ниже в сравнении с детьми 1–14 лет и лицами 15–59 лет.

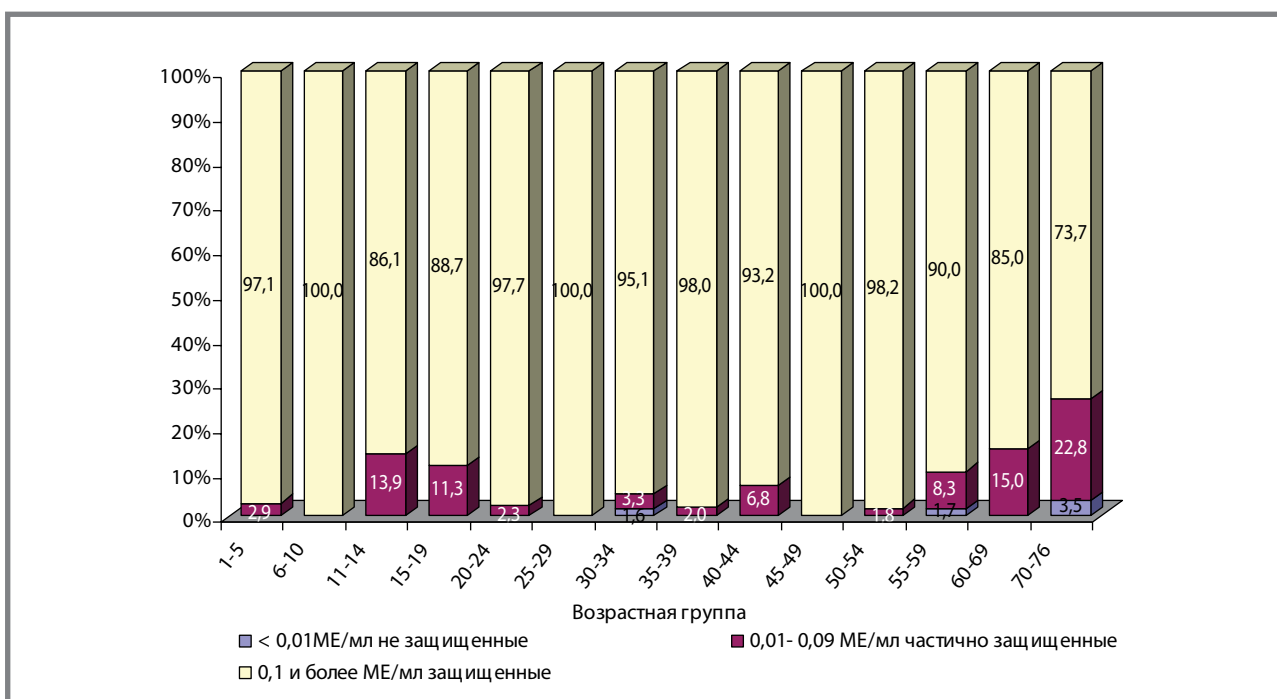
В соответствии с рекомендациями ВОЗ для эффективного контроля за дифтерией не менее 90% детей и 75% взрослых должны быть иммунными к этой инфекции [10]. Как показали результаты проведенного нами в 2017 г. исследования, в Республике Беларусь доля иммунных детей 1–14 лет составила 100%, лиц 15–19 лет – 100%, взрослых 20–76 лет – 95,8%. В наименее защищенной группе взрослых (70–76 лет) уровень серопозитивных лиц, даже с учетом нижней границы доверительного интервала, превышал 75% порог, необходимый для эффективного контроля дифтерийной инфекции. Доля лиц, иммунных к столбняку, также оказалась высокой и составила 99,5%.

Результаты изучения популяционного иммунитета к дифтерии и столбняку в Республике Беларусь коррелируют с результатами, полученными в других странах. Так данные, полученные в Нидерландах, где схема вакцинации против дифтерии включает три дозы первичной вакцинации и три бустерных дозы в детском возрасте, свидетельствуют о высоком уровне (91%) иммунитета к дифтерии. Даже в возрастной группе 35–39 лет, наиболее старшей среди обследованных, уровень серопозитивных (антитела в концентрации ≥ 0,01 МЕ/мл) составлял 94,6%, концентрация антител > 0,1 МЕ/мл была выявлена у 37,8% из них [11]. Результаты изучения иммунитета к дифтерии в Соединенном Королевстве среди лиц 16–34 лет также свидетельствуют о хорошем иммунитете к этой инфекции (средняя геометрическая концентрации антител в этой когорте населения составила 0,15 МЕ/мл) [12].

Как известно, данные по продолжительности сохранения вакциноиндуцированного иммунитета являются чрезвычайно важными для принятия решения по временному интервалу между бустерными дозами. Результаты проведенных в последние годы исследований свидетельствуют о том, что длительность сохранения иммунного ответа (как постинфекционного, так и поствакцинального) зависит от природы антигена. Антительный ответ на живые вирусные вакцины зачастую является сходным с постинфекционным иммунитетом, имеет период полураспада 50 лет и более, для многих инфекций не имея заметного снижения с годами. В то же время иммунный ответ на нереплицирующиеся

Рисунок 2.

Противостолбнячный иммунитет среди населения Беларуси по данным ИФА, 2017 г. Antitetanus immunity among the population of Belarus according to ELISA, 2017



белковые антигены (дифтерия, столбняк) снижается существенно быстрее, что обосновывает необходимость бустерных иммунизаций. По данным одних исследователей, полученных на небольшой выборке, расчетный период полураспада (half-lives период) составляет 11 лет для столбняка и 19 лет для дифтерии [13]. Другие же исследователи с использованием более широкой выборки показали, что этот период составляет 14 и 27 лет, соответственно [14]. С использованием математических моделей, сочетающих концентрацию и продолжительность сохранения антител, было установлено, что 95% населения будут оставаться защищенными от дифтерии и столбняка в течение 30 лет, не требуя дополнительной бустерной вакцинации. На основании полученных данных авторами обосновывается целесообразность введения взрослым двух бустерных доз вакцины – в 30-летнем и 60-летнем возрасте [14].

До проведения настоящих исследований иммунитета к дифтерии и столбняку в Республике Беларусь серозидемиологические исследования проводились нами также в 1989–1994 гг. (в период вспышки дифтерии), в 1998–2001 гг. (после проведения кампании массовой иммунизации) и в 2004 г. (в условиях продолжающейся регистрации единичных случаев дифтерии среди взрослых). В эти годы для выявления антител к дифтерии и столбняку использовалась РПГА, сыворотки крови с выявленными противодифтерийными антителами в условно-защитных титрах (1:10–1:20) ретестировались в реакции нейтрализации в культуре клеток Vero в целях коррекции полученных результатов.

Проведенное в 1989–1994 гг. исследование сывороток крови 3957 человек в возрасте 0–68 лет показало, что в целом иммунная прослойка к дифтерии составляла 79,6%, однако наблюдался провал в иммунитете у взрослых (54,2%). Среди лиц 18–39 лет доля серопозитивных составила 64,2%, старше 40 лет – 32,6%. Антитела в защитных и высокозащитных титрах (0,1 МЕ/мл и выше) были выявлены у 45,7% детей 0–14 лет, 63,3% подростков 15–17 лет и 21,3% взрослых 18–68 лет. Уровень противостолбнячного иммунитета населения 0–68 лет составил 83,9%.

Выполненное в 1999–2001 гг. обследование 5518 человек в возрасте 0–79 лет подтвердило результативность проведенной в 1996 г. кампании массовой иммунизации взрослых против дифтерии. Иммунная прослойка в отношении дифтерии составила 92,0%. Высокие показатели иммунитета отмечались у детей (97,7%) и взрослых 18–39 лет (95,7%), у лиц старше 40 лет отмечалось его снижение (82,4%). Наименьшие показатели (77,6%) отмечались в возрастной группе 45–54 года. Значительно увеличилась доля лиц, имеющих антитела в защитных и высокозащитных титрах. Антитела в титре 0,1 МЕ/мл и выше имели 88,2% детей, 92,3% подростков и 73,3% взрослых 18 лет

и старше. Уровень противостолбнячного иммунитета также стал более высоким. Доля серопозитивных к столбняку в целом составила 98,1% и колебалась от 88,5 до 100% в различных возрастных группах.

Исследование 826 сывороток крови взрослых 18–69 лет в 2004 г. показало, что противодифтерийные антитела в минимально защитных титрах и выше ($\geq 0,01$ МЕ/мл) имели 81,5% обследованных, противостолбнячные антитела – 98,2%. Лица в возрасте 18–39 лет оказались достоверно более защищенными против дифтерии, чем лица 40–69 лет (90,2% иммунных против 70,3%, соответственно). Наименьшая доля серопозитивных (63,9%) была выявлена у лиц 50–64 лет. Защитный и высокозащитный уровень антител ($\geq 0,1$ МЕ/мл) к дифтерии имели в целом 55,2% взрослых, в возрасте 18–39 лет их доля составила 75,1%, в возрасте старше 40 лет только 36,0%. Полученные результаты серозидемиологических исследований 2004 г., а также продолжающаяся регистрация единичных случаев дифтерии, свидетельствовали о недостаточном уровне иммунитета у взрослых и обосновали необходимость проведения кампании иммунизации против дифтерии, которая и была проведена в 2005–2006 гг.

Проводя сравнение результатов серозидемиологических исследований, проведенных в 2017 г., с ранее полученными данными изучения популяционного иммунитета, следует отметить, что результаты 2017 г. показали самый высокий уровень иммунитета к дифтерии и столбняку (96,7 и 99,5% соответственно) за последние 30 лет наблюдений. В отличие от предыдущих исследований, возрастных групп с долей серопозитивных детей менее 90% и взрослых менее 75% выявлено не было. У серопозитивных лиц антитела присутствовали в основном в защитных и высоко защитных титрах: у 93,7% лиц 1–14 лет; 88,7% – 15–19 лет, 78,4% – 20–76 лет – в отношении дифтерии и у 100,0% лиц 1–14 лет; 100,0% – 15–19 лет, 99,3% – 20–76 лет – в отношении столбняка.

Принимая во внимание тот факт, что в последнее десятилетие в Республике Беларусь дифтерия практически не регистрируется и естественного бустирования иммунитета не происходит, поддержание высокого уровня поствакцинального иммунитета играет чрезвычайную роль в контроле этой инфекции. Проведение ревакцинаций среди взрослых с десятилетним интервалом позволило достичь показателей, необходимых для эффективного контроля дифтерийной инфекции. Данные анализа показателей противодифтерийного иммунитета в зависимости от интервала от последней дозы АДС-М вакцины свидетельствуют, что, несмотря на снижение концентрации противодифтерийных антител с возрастом, средняя геометрическая концентрации среди обследованных в интервале > 10–15 лет и до 20 лет от последней прививки оставалась на протективном

уровне и равнялась 0,216 МЕ/мл и 0,127 МЕ/мл. В связи с этим, вероятно, при условии дальнейшего поддержания высокого охвата иммунизацией

взрослых (90% и более) можно рассматривать вопрос удлинения интервала между ревакцинациями до 20 лет.

Литература

1. Review of the Epidemiology of Diphtheria – 2000–2016. Доступно на: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1, accessed April 2017
2. Diphtheria vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2006; 81 (3): 24–32.
3. Diphtheria vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2017; 92 (31): 417–36.
4. Dittmann S., Wharton M., Vitek C., Ciotti M., Galazka A., Guichard S. et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (Suppl. 1): S10–22.
5. Самойлович Е.О., Ермолович М.А., Колодкина В.Л. Роль вакцинопрофилактики в контроле и ликвидации инфекционных заболеваний. *Здравоохранение.* 2010; (10): 5–12.
6. Колодкина В.Л., Фельдман Э.В., Дронина А.М., Титов Л.П., Кожемякин А.К., Захаренко Д.Ф. Оценка эффективности иммунизации взрослых против дифтерии. *Здравоохранение.* 1998; (12): 29–31.
7. Колодкина В. Л., Фельдман Э. В., Дронина А. М., Титов Л. П., Кожемякин А. К., Захаренко Д. Ф. Иммунологическая эффективность одной, двух и трех прививок против дифтерии у взрослых. *Журн. микробиол.* 1999; (4): 34–8.
8. Колодкина В. Л., Шарара Т. Н., Дрожжина О. Н., Титов Л. П. Противодифтерийный иммунитет у взрослого населения Беларуси. *Здравоохранение.* 2006; 2: 64–9.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002.
10. Begg N. Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1994.
11. Swart E. M., van Gageldonk P. G., de Melker H. E., van der Klis F. R., Berbers G. A., Mollema L. Long-term protection against diphtheria in the Netherlands after 50 years of vaccination: results from a seroepidemiological study. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0148605. doi: 10.1371/journal.pone.0148605.
12. Wagner K. S., White J. M., Andrews N. J., Borrow R., Stanford E., Newton E. et al. Immunity to tetanus and diphtheria in the UK in 2009. *Vaccine.* 2012; 30 (49): 7111–7.
13. Amanna I. J., Carlson N. E., Slikka M. K. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (19): 1903–15.
14. Hammarlund E., Thomas A., Poore E.A., Amanna I.J., Rynko A.E., Mori M. et al. Durability of vaccine-induced immunity against tetanus and diphtheria toxins: a cross-sectional analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (9): 1111–8. doi: 10.1093/cid/ciw066.

References

1. Review of the Epidemiology of Diphtheria – 2000–2016. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1, accessed April 2017.
2. Diphtheria vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2006; 81 (3): 24–32.
3. Diphtheria vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2017; 92 (31): 417–36.
4. Dittmann S., Wharton M., Vitek C., Ciotti M., Galazka A., Guichard S. et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (Suppl. 1): S10–22.
5. Samojlovich E. O., Ermolovich M. A., Kolodkina V. L. Role of vaccination for infectious diseases control and elimination. *Zdravoohranenie. [Public Health].* 2010; (10): 5–12 (in Russian).
6. Kolodkina V. L., Fel'dman Je. V., Dronina A. M., Titov L. P., Kozhemjakina A. K., Zaharenko D.F. Evaluation of the of immunization effectiveness against diphtheria in adults. *Zdravoohranenie. [Public Health].* 1998; (12): 29–31 (in Russian).
7. Kolodkina V. L., Fel'dman Je. V., Dronina A. M., Titov L. P., Kozhemjakina A. K., Zaharenko D. F. Immunological efficacy of one, two and three vaccinations against diphtheria in adults. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]* 1999; (4): 34–8 (in Russian).
8. Kolodkina V. L., Sharapa T. N., Drozhzhina O. N., Titov L. P. Antidiphtheria immunity in the adult population of Belarus. *Zdravoohranenie. [Public Health].* 2006; 2: 64–9 (in Russian).
9. Rebrova O. Yu. Statistical Analysis of Medical Data. The use of application programs package STATISTICA. Moscow: MediaSfera; 2002 (in Russian).
10. Begg N. Manual for the management and control of Diphtheria in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1994.
11. Swart EM, van Gageldonk PG, de Melker HE, van der Klis FR, Berbers GA, Mollema L. Long-term protection against diphtheria in the Netherlands after 50 years of vaccination: results from a seroepidemiological study. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0148605. doi: 10.1371/journal.pone.0148605.
12. Wagner KS, White JM, Andrews NJ, Borrow R, Stanford E, Newton E et al. Immunity to tetanus and diphtheria in the UK in 2009. *Vaccine.* 2012; 30 (49): 7111–7.
13. Amanna IJ, Carlson NE, Slikka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (19): 1903–15.
14. Hammarlund E, Thomas A, Poore EA, Amanna IJ, Rynko AE, Mori M et al. Durability of vaccine-induced immunity against tetanus and diphtheria toxins: a cross-sectional analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (9): 1111–8. doi: 10.1093/cid/ciw066.

Об авторах

- Колодкина Валентина Леонидовна – к. м. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии. Филимонова 23, г. Минск, Беларусь.
- Самойлович Елена Олеговна – д. м. наук, профессор, заведующая лабораторией вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии. Филимонова 23, г. Минск, Беларусь.
- Мартинов Владимир Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии. Филимонова 23, г. Минск, Беларусь.
- Глинская Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по эпидемиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». К.Цеткин, 4, г. Минск, Беларусь.
- Высоцкая Вероника Станиславовна – заведующий отделением иммунопрофилактики отдела эпидемиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». К. Цеткин, 4, г. Минск, Беларусь.

About the Authors

- Valentina L. Kolodkina – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections of the Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology. Filimonova 23. Minsk, Belarus.
- Elena O. Samoilovich – MDh, Professor, Head of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections of the Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology. Filimonova 23. Minsk, Belarus.
- Vladimir S. Martinov – Junior Researcher of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections of the Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology. Filimonova 23. Minsk, Belarus.
- Irina N. Glinskaya – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for the Epidemiology of the State Institution «Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health». K. Tsetkin, 4. Minsk, Belarus.
- Veronika S. Vysotskaya, Head of the Department of Immunoprophylaxis of the Department of Epidemiology of the State Institution «Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health». K. Tsetkin, 4, Minsk, Belarus.