

Е.А. Шмелева¹, Т.Н. Фирсова¹, С.М. Попкова², Е.Б. Ракова², Л.В. Сердюк², М.М. Губин³**АНТИТОКСИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИФТЕРИЙНЫЕ АНТИТЕЛА В СЫВОРОТКАХ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ ПРИ РАЗНЫХ СХЕМАХ ВАКЦИНАЦИИ**¹ Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (Москва)² НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (Иркутск)³ ООО «Фирма «ВИПС-МЕД» (Москва)

В работе анализируется напряженность иммунитета к дифтерии по уровню антитоксических противодифтерийных антител в сыворотках крови здоровых взрослых людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в Англии, Италии, Латвии, Литве, России и Финляндии. В России смещение заболеваемости в период эпидемии в 1993–1996 гг. на старшие возрастные группы послужило основанием для включения в 1998 году в Национальный календарь профилактических прививок РФ обязательной ревакцинации взрослых каждые 10 лет после последней ревакцинации подростков в 14 лет. Избранная тактика вакцинопрофилактики дифтерии не нашла отражения в Национальных календарях профилактических прививок других стран, в том числе европейских, за исключением Финляндии. На основании полученного анализа авторами для оптимизации вакцинопрофилактики дифтерии предлагается: перенести ревакцинацию детей с возраста 18 месяцев на возраст 3–6 лет (по схеме Италии, Англии, Финляндии); вакцинацию взрослых проводить индивидуально, с учетом содержания антитоксических антител в сыворотке крови.

Ключевые слова: дифтерия, вакцинопрофилактика, антитоксические антитела

ANTITOXIC ANTIDIPHTHERIAL ANTIBODIES IN BLOOD SERA OF HEALTHY ADULTS UNDER DIFFERENT VACCINATION SCHEMESЕ.А. Shmeleva¹, T.N. Firsova¹, S.M. Popkova², E.B. Rakova², L.V. Serdyuk², M.M. Gubin³¹ Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow² Scientific Center of Family Health Problem and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk³ Firm VIPS-MED Ltd, Moscow

In this work intensity of immunity to diphtheria on the basis of indicating antitoxic antidiphtherial antibodies level in the blood sera of healthy adults aged 20 to 51 and elder, living in England, Italy, Latvia, Lithuania, Russia and Finland is analyzed. Diphtheria disease incidence shift through the epidemic in 1993–1996 in Russia to the elder age groups had resulted in inclusion of obligatory adults revaccination each 10 years after the last revaccination of teenagers in 14 year in 1998. Chosen tactics of vaccinal prevention of diphtheria didn't find reflection in National prophylactic immunization calendars of other countries including European, except Finland. On the basis of the received analysis for optimization of diphtheria vaccinal prevention authors offer: to transfer a revaccination of children from age of 18 months to age of 3–6 years (according to the scheme in Italy, England, Finland); to carry out vaccination of adults individually depending on antitoxic antibodies concentration in blood sera.

Key words: diphtheria, vaccinal prevention, antitoxic antibodies

Дифтерия – классическая токсикоинфекция, этиологическим фактором которой является дифтерийный токсин, продуцируемый токсигенными *C. diphtheriae* tox+. Инфекция распространяется воздушно-капельным путем и поражает в основном детское население. В 1924 г. Рамоном для профилактики этого заболевания был предложен препарат дифтерийный анатоксин. Массовый охват детского населения профилактическими прививками дифтерийным анатоксином привел к резкому снижению заболеваемости во всем мире. Огромный успех в борьбе с дифтерией способствовал распространению мнения многих ученых о возможности ликвидации заболевания дифтерией и иррадикации ее возбудителя. Однако уже в 50–60 гг. прошлого столетия работами прежде всего отечественных эпидемиологов, было показано, что в иммунных коллективах продолжает свободно циркулировать возбудитель дифтерии и скрытый эпидемиологический процесс [10, 11].

К настоящему времени во всем мире для поддержания эпидемиологического благополучия в отношении основных детских инфекционных заболеваний (дифтерия, коклюш, столбняк, корь, краснуха) согласно Национальным календарям профилактических прививок проводится вакцинация детей и подростков и слежение за напряженностью поствакцинального специфического иммунитета [19].

В 90-е годы (1993–1996 гг.) на фоне низкой заболеваемости во всем мире возникает эпидемия дифтерии в Российской Федерации и некоторых странах СНГ (табл. 1), которая обходит стороной другие государства, в том числе и европейские. Основной причиной возникновения эпидемии считался низкий уровень коллективного антитоксического иммунитета как следствие недостаточной иммунопрофилактики населения. При этом впервые доля взрослых, заболевших во время эпидемии, составила 74,5–82,2%, а детей – 17,8–25,5% [4, 8, 13]. Смещение заболеваемости на старшие возрастные группы послужило основанием для включения

Таблица 1

Случаи дифтерии в странах Европы (данные ВОЗ на декабрь 2008 года)

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

в 1998 г. в Национальный календарь профилактических прививок РФ обязательной ревакцинации взрослых каждые 10 лет после последней ревакцинации подростков в 14 лет [4, 16]. Избранная тактика вакцинопрофилактики дифтерии не нашла отражения в Национальных календарях профилактических прививок других стран, в том числе европейских, за исключением Финляндии.

Целью работы явилось определение уровня антитоксических противодифтерийных антител в

сыворотках крови здоровых взрослых людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в Англии, Италии, Латвии, Литве, России и Финляндии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение антитоксических антител проводили в сыворотках крови здоровых взрослых людей – доноров из шести стран Европейского континента. Всего изучено 411 проб сывороток крови (табл. 2).

Таблица 2

Противодифтерийные антитоксические антитела в сыворотках здоровых взрослых людей различных возрастных групп

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

Антитоксические противодифтерийные антитела определяли с помощью непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), разработанного авторами [3, 14, 15]. В качестве антигена использовали очищенный несорбированный дифтерийный анатоксин, предоставленный ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Для определения антитоксических IgG применяли конъюгат антител к γ -цепям иммуноглобулина человека, меченного пероксидазой хрена производства компании «Сорбент Лтд.».

Расчет количества (мкг/мл) антитоксических антител в сыворотках осуществляли с помощью компьютерной программы MSFL ELA.exe (Козлов Л.В., 1995 г.). Для обработки полученных данных проводили среднеарифметический расчет показателей концентрации антител. Распределение показателей антитоксических антител в сыворотках крови популяций людей, т.е. напряженность иммунитета, вычисляли с помощью биномиального вариационного ряда распределения признака. Метод популяционного анализа позволяет охарактеризовать и сравнить распределение показателей концентрации антитоксических антител среди всего обследованного контингента из той или иной страны [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей концентрации антитоксических антител в сыворотках крови здоровых взрослых людей разных возрастных групп показал, что наибольшая концентрация антитоксина зарегистрированы в сыворотках 20–30-летних взрослых людей из Латвии, России, Литвы и Финляндии (368 ± 65 , 178 ± 16 , 157 ± 24 и 769 ± 148 мкг/мл соответственно, см таблицу). Содержание антитоксина в сыворотках лиц этой же возрастной группы из Италии и Англии составляло 103 ± 32 и 65 ± 12 мкг/мл соответственно, что примерно в 3 и 7 раз меньше, чем в Латвии, в 2 и 3 раза — чем в России, в 1,5 и 2,5 раза — чем в Литве и в 7,5 и 12 раз меньше — чем в Финляндии.

Концентрация антитоксических антител в сыворотках людей в возрастной группе 31–40 лет снижалась и в группе 41–50-летних составляла 189 ± 28 , 26 ± 11 , 125 ± 22 мкг/мл (Латвия, Россия, Литва), 49 ± 7 , 28 ± 3 , 73 ± 26 мкг/мл (Италия, Англия, Финляндия, см табл. 2). Наименьшая концентрация антитоксических антител определялась у лиц в возрасте 51 года и старше из Финляндии, России, Италии (16 ± 3 , 29 ± 6 , 29 ± 6 мкг/мл соответственно), более высокая — у жителей Латвии (65 ± 14 мкг/мл).

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

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

Понятно, что высокая концентрация антитоксических антител в крови у лиц в возрасте 20–30 лет индуцирована, прежде всего, ревакцинацией (Россия, Финляндия) и интенсивным антигенным раздражением от массивной циркуляцией возбудителя среди населения в виде транзитного или длительного носительства (Латвия, Литва) [17, 18].

Снижение концентрации антитоксина в крови людей от 20 до 51 года и старше объясняется особенностями иммунного ответа в онтогенезе. С возрастом уменьшается синтез иммуноглобулинов G и увеличивается роль иммуноглобулинов A, а также специфической и неспецифической местной мукозальной защиты [1, 6, 9].

Высокие концентрации антитоксина в крови ревакцинированных взрослых и носителей *C. diphtheriae* tox+ отражают гипериндукцию антитоксических антител, большую напряженность гуморального иммунитета, который не препятствует персистенции возбудителя в организме. Известно, что у длительных носителей показатели не только гуморального, но и клеточного звена иммунитета отличаются от нормы составом лимфоцитов, повышенным содержанием В-клеток, высоким уровнем IgG и IgE [1, 2, 5, 9, 14]. У таких индивидуумов состояние иммунореактивности можно охарактеризовать как вторичное иммунодефицитное, сопровождающееся патологией ротоглотки и ее микродисбиозом [1, 2, 5, 6].

Напряженность антитоксического иммунитета в популяциях взрослых из разных стран, определяли с помощью расчета биномиального вариационного ряда распределения признака [7]. Анализ показал, что в таких странах как Англия, Италия, Финляндия профили распределения показателей концентрации антител являются бимодальными. Значительная часть взрослого населения этих стран (до 70, 60, 50 %) содержала антитела в низких концентрациях (от 12 до 135 мкг/мл, 1-й модальный пик), и меньшая — в более высоких концентрациях (2-й модальный пик). Только у отдельных лиц из Финляндии концентрация антитоксина в крови достигала 800 мкг/мл и более (рис. 2 — низкое плато).

Профили распределения показателей концентрации антитоксических антител у лиц из Италии, Англии, Финляндии практически соответствуют нормальному бимодальному эволюционно закрепленному вариационному ряду.

В популяциях взрослых из Латвии, России и Литвы профили распределения концентрации антитоксических антител отличаются от нормального распределения, характерного для взрослых из Англии, Италии, Финляндии. Первый модальный пик представляет собой удлиненное плато, отражающее наличие большого количества людей в

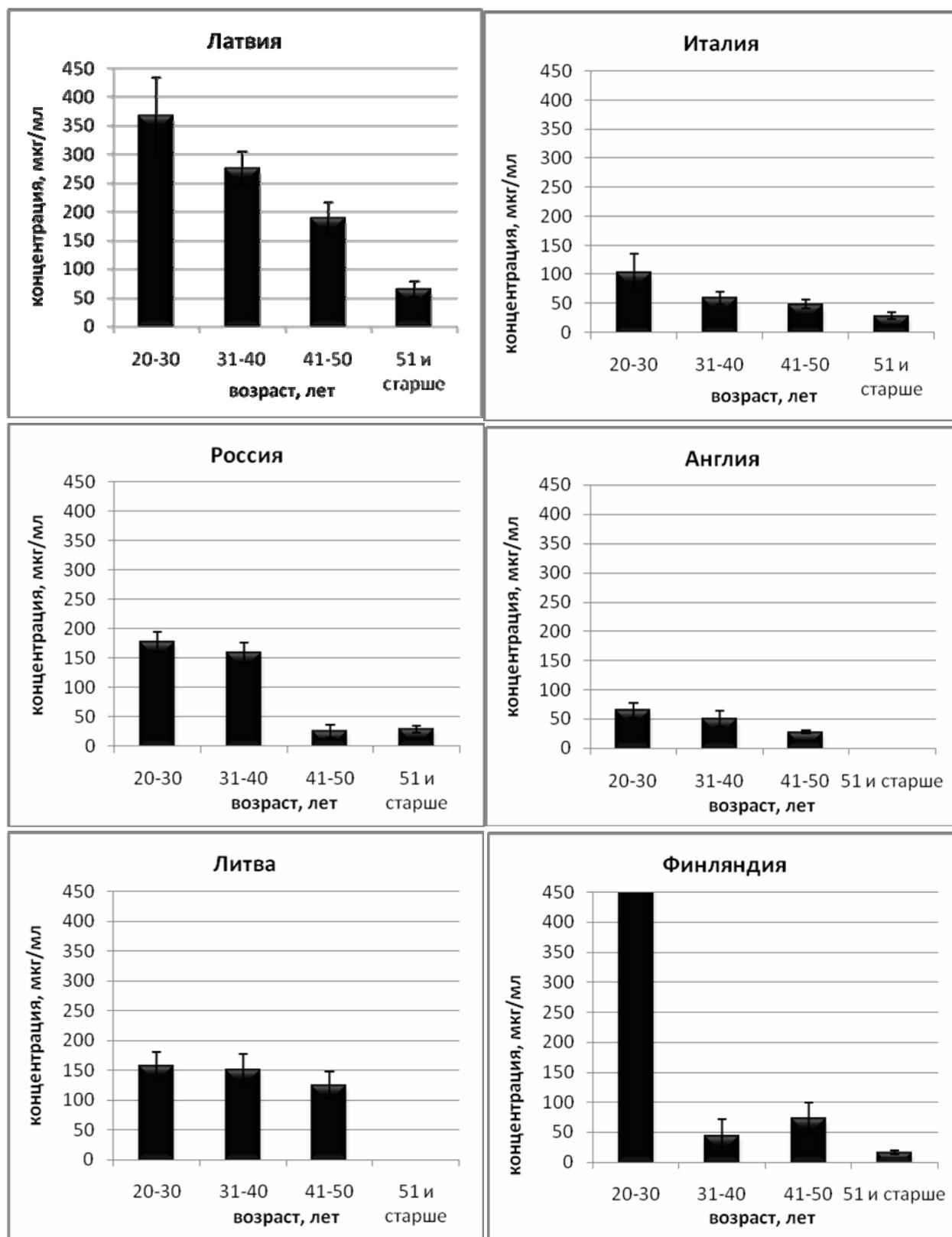


Рис. 1. Уровень противодифтерийных антитоксических антител (мкг/мл) в сыворотках взрослых.

популяции с высокой концентрацией антитоксина (от 400 до 800 мкг/мл), что свидетельствует о гипертенности антитоксического иммунитета. Показатели концентрации 2-го модального пика сливаются с показателями 1-го. Бимодальное рас-

пределение признака в этих группах индивидуумов отсутствует. При том, что ситуация считается нормальной, когда большее количество людей в популяции обладает оптимальным ответом на любое антигенное воздействие, то есть у большего

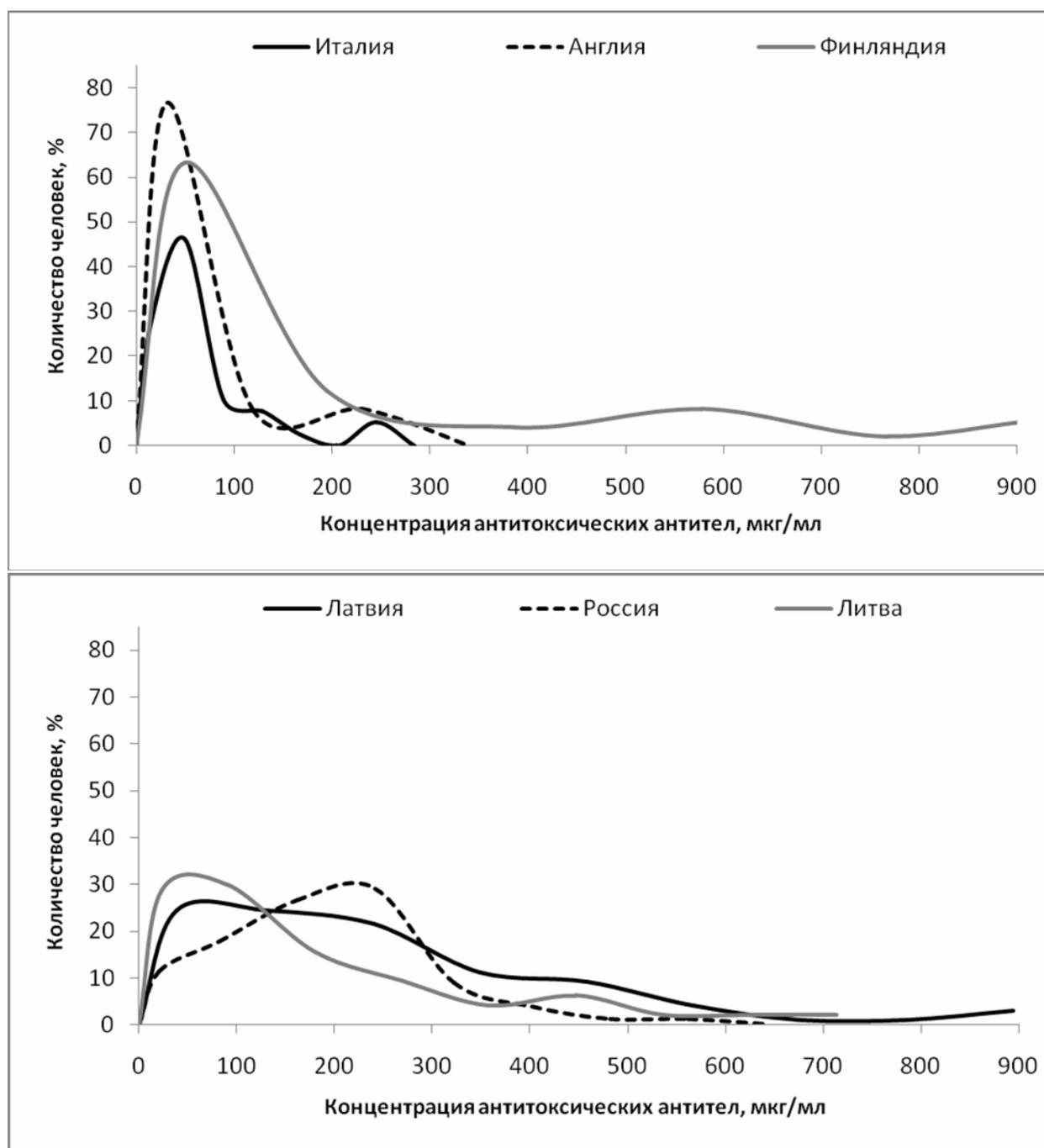


Рис. 2. Профили распределения в популяции показателей концентрации противодифтерийных анитоксических антител, содержащихся в сыворотках взрослых людей из разных стран Европы.

процента людей в популяции концентрация индуцированных антител умеренная (1-й модальный пик), а у меньшего процента — выше оптимальной нормы (2-й модальный пик).

Итак, использование метода бимодального распределения показало, что вне зависимости от возраста людей с оптимальными невысокими концентрациями анитоксина в крови составляют большинство (1-й модальный пик) в популяциях Италии, Англии, Финляндии, в то время как в Латвии, России и Литве — меньшинство. На иммунной структуре популяции неблагоприятно сказывается большая доля индивидуумов с гипертитрами анитоксина

в крови, так как повышенный синтез анитоксических антител сопровождается изменением иммунной реактивности, формированием вторичного иммунодефицита, патологией дисбиотического состояния ротоглотки и носительством. Увеличение количества носителей повышает плотность циркуляции возбудителя среди населения. В популяции, где выявлены отклонения от бимодального распределения концентрации анитоксических антител, изменение иммунной структуры сопровождается снижением уровня специфической коллективной защиты. Подтверждением этому служат случаи заболевания дифтерией в Латвии и России (табл. 1).

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

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

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

Необходимо также помнить, что химическая природа и реактогенность других антигенов, используемых в комплексе с дифтерийным анатоксином при профилактике дифтерии, не облегчает течения поствакцинальных иммунных реакций. В этой связи оправдано использование бесклеточной (ацеллюлярной) коклюшной вакцины при проведении вакцинации всех детей до года в Италии, Англии и Финляндии.

ВЫВОДЫ

1. В сыворотках крови людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в разных странах Европы, выявлены антитоксические противодифтерийные антитела.
2. В сыворотках лиц в возрасте 20—30 лет из Латвии, России, Литвы, Финляндии концентрация антитоксических антител значительно выше, чем в этой же возрастной группе из Италии и Англии.
3. С увеличением возраста концентрация антитоксических антител в сыворотках крови людей снижается и к 41—50 годам и старше регистрируется практически в одинаково низких показателях независимо от ревакцинации.
4. Высокие концентрации антитоксина в сыворотках в возрастной группе 20—40 лет отмечаются у индивидуумов, проживающих в России и Финляндии, где проводится вакцинация взрослых, а также в Латвии, где нет официальной вакцинации взрослых, но отмечаются случаи заболевания дифтерией, сопровождающиеся формированием носительства.

5. Низкое содержание антитоксина отмечено в возрасте 20—40 лет у жителей Италии и Англии, где вакцинация взрослых отсутствует, а ревакцинация подростков проводится по щадящим схемам.

6. Показана оптимальная иммунная структура популяции — большой процент индивидуумов с низким содержанием антитоксина в крови (1-й модальный пик) и меньший — с высокими и гипервысокими концентрациями (2-й модальный пик).

7. Наличие большого количества лиц в популяции с высокими концентрациями антитоксических антител (отсутствие 1-го и 2-го модальных пиков) свидетельствует об аномальном состоянии иммунной системы этих лиц и об отсутствии коллективной защиты.

8. Для оптимизации вакцинопрофилактики дифтерии предлагается:

9. Перенести ревакцинацию детей с возраста 18 месяцев на возраст 3—6 лет (по схеме Италии, Англии, Финляндии).

10. Вакцинацию взрослых проводить индивидуально, с учетом содержания анатоксина в сыворотках крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е. Становление иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. Приложение. Лекция 17. — № 21. — М., 1996.
2. Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Овсянников Д.Ю. Патология вакцинального процесса у детей // Вестник РУДН, серия Медицина. — 1999. — № 2. — С. 40—59.
3. Макарова С.И. Выявление противодифтерийных антибактериальных антител с помощью ИФА: автореф. ... дис. канд. биол. наук. — М., 2005.
4. Маркина С.С., Максимова Н.М., Черкасова В.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по дифтерии в настоящее время // Вакцинация. Новости вакцинопроф. — 2006. — № 1 (43). — С. 7—11.
5. Медуницын Н.В. Вакцинология. — М.: Триада-Х, 2004.
6. Медуницын Н.В. Лечебные вакцины // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2002. — № 3—4. — С. 25—27.
7. Плохинский Н.А. Биометрия // Изд. Сибирского отд. АН СССР. — 1961. — С. 16—21.
8. Семенов Б.Ф. Вакцинопрофилактика детских инфекций // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2002. — № 3—4. — С. 17—21.
9. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста: рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1996.
10. Сухорукова Н.Л. Эпидемиологическая оценка дифтерийной инфекции в условиях высокого уровня противодифтерийного иммунитета: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1978. — 46 с.
11. Фаворова Л.А. Эпидемиологическое значение различных источников инфекций (на модели дифтерии и менингококкового менингита): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1967. — 39 с.

12. Харсеева Г.Г., Москаленко Е.П., Алутина Э.Л., Бревдо А.Н. Влияние полиоксидония на адгезивные свойства *Corynebacterium diphtheria* // Ж. микробиол. – 2009. – № 2. – С. 11–15.

13. Чистякова Г.Г. Дифтерия у взрослых: эпидемиология и вакцинопрофилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.

14. Шмелева Е.А., Макарова С.И., Корженкова М.П. и др. Некоторые показатели иммунитета при дифтерийной инфекции // Эпидемиол. и вакцинопроф. – 2002. – № 3–4. – С. 31–35.

15. Шмелева Е.А., Макарова С.И., Батурина И.Г. и др. Современный взгляд на старые истины о противодифтерийном иммунитете // Эпидем. и вакцинопроф. – 2003. – № 2 (9). – С. 26–32.

16. Эпидемиологический надзор за дифтерийной инфекцией: методические указания. МУ 3.1.1082-01. Минздрав России. – М., 2002.

17. Lucenko I., Perevoscikovs J., Kantsone L. et al. Diphtheria in Latvia 2002 – 2008: status and epidemiological trends // Programme and Abstracts Book. Second Annual Meeting of Dipnet & Tenth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria. – Larnaca, Cyprus, 5–7 November, 2008. – P. 30.

18. Maksimova N.M., Markina S.S., Yatskovsky K.A. et al. Diphtheria in Russian Federation // Programme and Abstracts Book. Second Annual Meeting of Dipnet & Tenth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria. – Larnaca, Cyprus, 5–7 November, 2008. – P. 35.

19. Mercer D. Current status of diphtheria in the European Region of WHO // Programme and Abstracts Book. Second Annual Meeting of Dipnet & Tenth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria. – Larnaca, Cyprus, 5–7 November, 2008. – P. 29.

Сведения об авторах

Шмелёва Елена Александровна – профессор, доктор биологических наук, руководитель сектора иммуномодуляторов микробного отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: +7 (495) 4521814; e-mail: elena.a.shmeleva@mail.ru)

Фирсова Татьяна Николаевна – научный сотрудник сектора сектора иммуномодуляторов микробного отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: +7 (495) 4521814)

Попкова София Марковна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории микрoэкологии, ФБГУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; раб. тел.: 8 (3952) 33-34-41; e-mail:)

Ракова Елена Борисовна – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории микрoэкологии, ФБГУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел.: 8 (3952) 33-34-41; e-mail: lenova@mail.ru)

Сердюк Людмила Викторовна – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории микрoэкологии, ФБГУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел.: 8 (3952) 33-34-41; e-mail: radugarose@yandex.ru)

Губин Михаил Михайлович – канд. техн. наук, генеральный директор ООО «Фирма «ВИПС-МЕД»» (141190, Московская обл., г. Фрязино, Заводской пр., 4; тел.: (495) 22-181-22; e-mail: market@vipmed.ru)