

**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ЭКОлаб»
ГОУ ВО МО ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ГУМАНИТАРНО-
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФБУН МНИИЭМ ИМ. Г.Н. ГАБРИЧЕВСКОГО
РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

**С.Г. Марданлы, О.Ю. Борисова, И.Ю. Андриевская,
А.Б. Борисова, А.С. Пименова, И.А. Чагина, Н.Т. Гадуа**

**КОКЛЮШ, ДИФТЕРИЯ, СТОЛБНЯК:
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
И ВАКЦИНАЦИЯ
УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

Электрогорск - 2024

УДК 616-071
ББК 55.14 -45
М25

Рецензенты:

С.В. Ротанов, д.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии департамента здравоохранения г. Москвы»;

В.В. Долгов, д.м.н., профессор кафедры РМАНПО Минздрава России.

С.Г.Марданлы, О.Ю. Борисова, И.Ю. Андриевская, А.Б. Борисова, А.С. Пименова, И.А. Чагина, Н.Т. Гадуа - **Коклюш, дифтерия, столбняк: лабораторная диагностика и вакцинация** / Учебное пособие / Электрогорск: АО "ЭКОлаб", 2024. - 68 с.

ISBN 978-5-6052030-2-5

Авторы:

- д.м.н., профессор **С.Г.Марданлы** (ГОУ ВО МО "Государственный гуманитарно-технологический университет" Министерства образования Московской области, АО "ЭКОлаб")
- д.м.н., профессор **О.Ю.Борисова** (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора)
- **И. Ю.Андриевская** (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора)
- к.м.н. **А.Б. Борисова** (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора)
- к.м.н. **А.С. Пименова** (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора)
- к.м.н. **И.А. Чагина** (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора)
- к.м.н. **Н.Т. Гадуа** (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора)

Аннотация

В пособии по предмету «Микробиология» изложены основные характеристики возбудителей коклюша, дифтерии и столбняка, приведены основные характеристики соответствующих инфекций, в том числе частота регистрации их манифестных форм в мире, в СССР и в Российской Федерации, особенности их лабораторной диагностики, роль вакцинации в динамике заболеваемости. Описаны используемые в Российской Федерации и в мире препараты для специфической профилактики коклюша, дифтерии и столбняка и указаны современные ее проблемы.

ISBN 978-5-6052030-2-5

Коллектив авторов, 2024
АО «ЭКОлаб», 2024
Оформление: АО «ЭКОлаб», 2024

Оглавление

Введение	4
1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОКЛЮША, ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА.	5
1.1. Коклюш	5
1.2. Дифтерия	10
1.3. Столбняк	15
2. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОКЛЮШЕМ, ДИФТЕРИЕЙ И СТОЛБНЯКОМ	18
2.1. Заболеваемость коклюшем	18
2.2. Заболеваемость дифтерией	20
2.3. Заболеваемость столбняком	22
3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КОКЛЮША, ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА	24
3.1. Лабораторная диагностика коклюша	24
3.2. Лабораторная диагностика дифтерии	26
3.3. Лабораторная диагностика столбняка	29
4. ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ КОКЛЮША, ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА	32
Заключение	39
Список литературы	40
Приложение	44
Отказ от ответственности	67

Введение

Bordetella pertussis, *Corynebacterium diphtheriae* и *Clostridium tetani* – три вида микроорганизмов, с которыми человек может столкнуться с момента своего рождения, а манифестные формы вызываемых ими инфекций вплоть до середины прошлого столетия являлись причиной высоких показателей заболеваемости и смертности во всех возрастных категориях – от новорожденных до лиц преклонного возраста.

Все эти инфекции считаются вакциноуправляемыми, поскольку моновакцины к ним появились уже в 20-х годах прошлого столетия, а в его середине эти моновакцины были объединены в комбинированный препарат – КДС-вакцину, применение которой принципиально изменило ситуацию с заболеваемостью коклюшем, дифтерией и столбняком и смертностью от них.

Однако при все успехах специфической профилактики ни коклюш, ни дифтерия, ни столбняк не потеряли своей медико-социальной значимости, поскольку в обществе периодически набирают силу антипрививочные настроения, способные оказать существенное влияние на полноту охвата населения профилактическими прививками, что, в свою очередь, прямо сказывается на уровне защищенности соответствующих групп и неизбежно приводит к росту в них заболеваемости.

Задачей настоящего пособия, рассчитанного на студентов биологических и медицинских факультетов, является их ознакомление с реальным состоянием защищенности населения России от коклюша, дифтерии и столбняка и с теми проблемами, которые неизбежно приходится решать практическому отечественному здравоохранению для достижения и поддержания необходимого уровня этой защищенности.

1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОКЛЮША, ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА

1.1. Коклюш

Коклюш – это острое антропонозное заболевание с воздушно – капельным механизмом передачи, наиболее характерным признаком которого является приступообразный спазматический кашель с репризами (реприз -- глубокий «вскрикивающий» вдох, следующий за серией кашлевых толчков), которые у детей младшего возраста могут повлечь остановку дыхания и смерть. Летальные исходы регистрируются только среди детей первых недель и месяцев жизни. Среди детей старшего возраста, подростков и взрослых коклюш является одной из основных причин длительного кашля. Медицинский персонал часто является источником инфекции для пациентов, в том числе для новорожденных. В запущенных случаях коклюш приводит к развитию пневмонии, энцефалопатии, судорог и др. Наряду с ярко выраженными типичными формами инфекции встречаются легкие, атипичные формы болезни (абортивная и стертая) и бессимптомные формы инфекции — носительство (главным образом у взрослых, чаще у матерей больных детей и работающих в детских дошкольных учреждениях — до 10% по отношению к больным).

Возбудители коклюша относятся к роду *Bordetella* (семейство *Alcaligenaceae*, порядок *Burkholderiales*, класс *Betaproteobacteria*). В настоящее время коклюш вызывают следующие виды бордетелл: *B.pertussis*, *B.parapertussis*, *B.bronchiseptica* и *B.holmesii*.

История открытия и изучения бордетелл началась с исследования классического представителя этого рода, который является возбудителем коклюша у человека, - *B. pertussis* (Jules Bordet и Octave Gengou, 1906). *B.parapertussis* - открыта W. Bradford - В. Slavin и G. Eldering - P. Kendrick в 1937 - 1938 г. *B.bronchiseptica* – была выделена N. Ferry и J. McGowan в 1911 г. *B.holmesii* – впервые идентифицирована в 1983 г. в лаборатории Центра по контролю и профилактике заболеваний США. Наиболее тяжелое клиническое течение коклюша вызывает *B. pertussis*.

Первое описание коклюша как инфекционного заболевания было сделано в 1578 г. французским врачом Guillaume de Baillou во время эпидемии коклюша в Париже, сопровождавшейся высокой летальностью. Англичанин Thomas Sydenham в 1679 г. назвал это заболевание «pertussis», что в переводе с латинского означает «сильный кашель» и отражает его самый яркий симптом. В России коклюш был впервые

описан в 1784 г. М. Максимович-Амбодиком.

Все микроорганизмы рода *Bordetella* – это мелкие грамотрицательные неспорообразующие палочки размером 0,2 - 0,5 x 0,5 - 2,0 мкм, имеющие нежную капсулу, располагающиеся поодиночке. *B. pertussis*, *B. parapertussis* и *B. holmesii* – неподвижны, *B. bronchiseptica* – обладает подвижностью. В препаратах-мазках они располагаются отдельно или группами (см. рис. 1). Возбудители коклюша – облигатные аэробы, оптимальная температура для роста 35-37 °С.

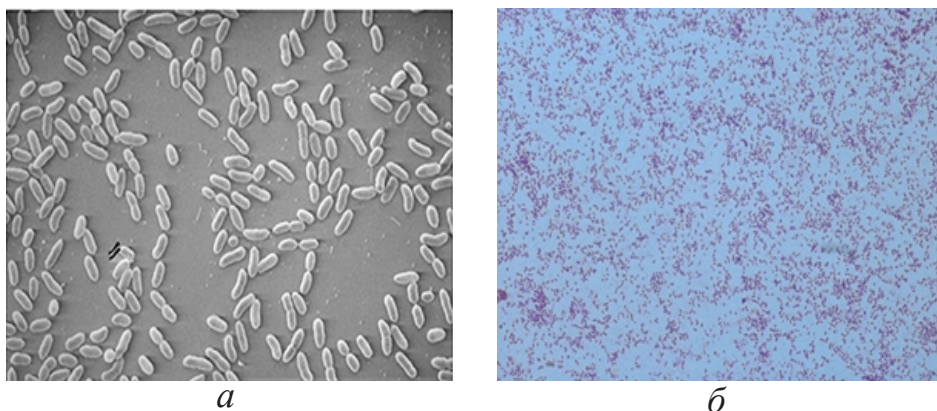


Рис. 1. *Bordetella pertussis*: а) сканирующая электронная микроскопия, б) окраска по Граму

Бордетеллы требовательны к условиям роста. Оптимальным для них является наличие в питательной среде 130 - 150мг% аминного азота, дрожжевого экстракта, никотиновой кислоты, аминокислот (цистина, пролина, метионина, серина, глутамина и других). Классической средой для роста бордетелл является среда Борде-Жангу (картофельно-глицериновый агар) с добавлением 15 - 20% дефибрированной крови. Используются синтетические и полусинтетические среды, в частности, казеиново-угольный агар (далее – КУА) и Бордетелагар. Наиболее требовательны к питательным средам *B. pertussis* и *B. holmesii*. Бактерии *B. parapertussis* и *B. bronchiseptica*, в отличие от *B. pertussis* и *B. holmesii*, могут расти на более простых питательных средах без добавления крови и угля.

При выращивании на плотных питательных средах основной формой колоний является S-форма (вирулентные культуры), которая мо-

жет перейти в шероховатую R-форму, что сопровождается изменением культуральных, биохимических и антигенных свойств, а также утратой вирулентности. От больных коклюшем в раннем периоде заболевания выделяют возбудитель в форме S-вариантов. Такие варианты продуцируют токсины и факторы, необходимые для колонизации респираторного тракта. При температуре 25 °С вирулентные штаммы становятся авирулентными (R-формами).

На плотных питательных средах бордетеллы образуют колонии – круглые, выпуклые, влажные, гладкие, блестящие, с ровными краями, имеют мягкую, маслянистую консистенцию и легко снимаются петлей. На среде Борде-Жангу с кровью – серебристого цвета, напоминающие капли ртути, или жемчужно-белые, окруженные зоной гемолиза в виде потемнения/почернения среды; на среде КУА – серого цвета с голубоватым, зеленоватым, жемчужным или беловатым оттенком; на Бордетелагаре – серовато-белого, серовато-кремового или кремового цвета (см. рис. 2).

При просмотре в стереоскопическом микроскопе можно увидеть узкий луч света («хвостик»), отходящий от центра колонии. Сроки формирования колоний представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сроки формирования колоний представителей рода *Bordetella*

Характеристика колоний	Вид микроорганизма		
	<i>B. pertussis</i> / <i>B. holmesii</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>
Сроки образования колоний	48-72 часа	24-48 часа	18-24 часа
Диаметр колоний	Очень мелкие, до 1 мм	Мелкие, до 1,5 мм	1-2мм



Рис. 2. Рост *Bordetella pertussis* на Бордетелагаре

B. pertussis, *B. parapertussis*, *B. holmesii* и *B. bronchiseptica* вне организма человека малоустойчивы к факторам внешней среды и чувствительны к ультрафиолетовым лучам, к воздействию физических и химических обеззараживающих средств, низких и высоких температур. Погибают при высыхании в течение нескольких часов, при нагревании до плюс 50 °С в течение 30 минут, при кипячении – моментально.

Бактерии *B. pertussis* и *B. holmesii* биохимически малоактивны. *B. pertussis* обладает каталазной и оксидазной активностью, не продуцирует фермент тирозиназу и фермент уреазу, не растет на цитратном агаре Симмонса и не редуцирует нитраты в нитриты. Бактерии *B. holmesii* продуцируют фермент тирозиназу, не обладают оксидазной активностью, не продуцируют фермент уреазу, не растут на цитратном агаре Симмонса и не редуцируют нитраты в нитриты. Бактерии *B. parapertussis* обладают каталазной и не обладают оксидазной активностью, продуцируют фермент тирозиназу и фермент уреазу, не растут на цитратном агаре Симмонса и не редуцируют нитраты в нитриты. Бактерии *B. bronchiseptica* более биохимически активны: продуцируют фермент уреазу, обладают каталазной и оксидазной активностью, не продуцируют фермент тирозиназу, растут на цитратном агаре Симмонса и редуцируют нитраты в нитриты.

Факторы патогенности *B. pertussis* подразделяют на токсины и адгезины (табл. 2). К токсинам относят коклюшный токсин, аденилатциклазный токсин, трахеальный цитотоксин, дермонекротический токсин, липополисахаридный эндотоксин. К адгезинам – филаментозный гемагглютинин (далее – ФГА), агглютиногены, фимбрии, белок наружной мембраны пертактин и другие.

Основным методом профилактики и защиты населения от коклюша является вакцинопрофилактика. Иммунизация населения против коклюша проводится в рамках Национального календаря профилактических прививок (приложение) иммунобиологическими лекарственными средствами, разрешенными к применению в РФ в установленном порядке. Для обеспечения популяционного иммунитета к коклюшу охват прививками населения на территории муниципального образования должен составлять: законченной вакцинацией детей в возрасте 12 месяцев – не менее 95%; первой ревакцинацией детей в возрасте 24 месяцев – не менее 95%.

При рождении дети вакцинированных от коклюша матерей могут пассивно получать IgG к некоторым антигенам *B. pertussis*. Однако к 6-месячному возрасту материнские антитела исчезают практически

Факторы патогенности *B.pertussis*

Фактор патогенности	Биологическая активность
Коклюшный токсин	сложный пятикомпонентный белок. Это основной токсин возбудителя коклюша, оказывающий как местное, так и общее воздействие. Он состоит из А протомера (соответствует S1 субъединице), обладающего АДФ-рибозилирующей и рядом других токсических активностей, и В-олигомера (из субъединиц S2-S5), который связывается с рецепторами эукариотической клетки и способствует прохождению А-субъединицы в цитозоль. Субъединицы синтезируются по отдельности, накапливаются в периплазме клетки, где и соединяются в токсин. Механизм действия токсина напоминает активность холерогена: АДФ-рибозилирование, воздействие на G-белок клеточной мембраны (компонент аденилатциклазной системы) с последующим повышением внутриклеточного уровня цАМФ в результате многие клеточные функции извращаются, в том числе нарушается транспорт жидкости через клеточную мембрану. Коклюшный токсин обладает высокой иммуногенностью, приводит к развитию лимфоцитоза и повышает выработку инсулина. Коклюшному токсину отводится ведущая роль в пато- и иммуногенезе коклюша, он обуславливает клинику заболевания с последующим формированием длительного и достаточно напряженного иммунитета.
Филаментозный гемагглютинин	Принимает участие в адгезии микробной клетки на реснитчатом эпителии респираторного тракта
Фимбриальные агглютиногены	Участвует в адгезии микробной клетки на реснитчатом эпителии респираторного тракта
Пертактин	Способствует адгезии микробной клетки на реснитчатом эпителии дыхательных путей
Аденилатциклазный токсин	Ингибирует фагоцитоз
Трахеальный цитотоксин	Способствует адгезии, вызывает стаз ресничек мерцательного эпителия, некроз и десквамацию мерцательного эпителия дыхательных путей
Дермонекротический токсин	Вызывает местную воспалительную реакцию эпителия респираторного тракта
Белок наружной мембраны BrkA	Вызывает резистентность бактерий к системе комплемента
Белок наружной мембраны BrkB	Обеспечивает устойчивость коклюшного микроба к бактерицидному действию сыворотки крови
Эндотоксин	Стимулирует выработку цитокинов, повреждающих эпителиальные клетки респираторного тракта, вызывает повышение температуры и развитие местных реакций

у всех детей.

После перенесенного заболевания формируется напряженный и длительный гуморальный и клеточный иммунитет. При этом в защите от коклюша ведущая роль принадлежит гуморальному анти-токсическому иммунитету, обусловленному IgM, IgA, IgG. Антитела класса М появляются в начале заболевания. Антитела класса А свидетельствуют об остром течении заболевания. Антитела класса G (в основном к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютинину) образуются на поздних стадиях заболевания, именно они сохраняются в течение длительного времени. Однако через 10 - 15 лет после перенесенного заболевания взрослые могут быть вновь восприимчивыми к этому возбудителю.

Активный иммунитет, создаваемый вакциной, сохраняется на высоком уровне в течение первых 2 лет. Через 3-5 лет после вакцинации заболевание может возникнуть в виде легкой или стертой формы. Через 10 лет после вакцинации активный иммунитет значительно снижается.

1.2. Дифтерия

Дифтерия – острое инфекционное заболевание (токсикоинфекция), характеризующееся фибринозным воспалением на месте входных ворот и тяжелой интоксикацией организма с преимущественным поражением сердца, почек и нервной системы. Возбудитель дифтерии – токсигенные штаммы *Corynebacterium diphtheriae* входят в группу коринеформных бактерий. Токсигенные штаммы *C. diphtheriae* вызывают заболевание только у человека. Источником инфекции является больной или бактерионоситель токсигенных *C. diphtheriae*. Основной механизм передачи – воздушно-капельный, также существует контактно-бытовой; пути передачи – аэрозольный и контактно-бытовой. Дифтерия характеризуется отсроченным характером проявления последствий. Так, например, токсический миокардит может развиваться на 2–3 неделе болезни. Невриты и полирадикулоневропатии – через 1–3 мес. после видимого выздоровления. Для невакцинированного человека дифтерия может быть смертельна за счет как паралича дыхательной мускулатуры, так и за счет инфекционно-токсического шока, полиорганной недостаточности.

Возбудитель дифтерии относится к роду *Corynebacterium* (семейство *Corynebacteriaceae*, подпорядок *Corynebacterineae*, порядок *Actinomycetales*, класс *Actinobacteria*). К патогенным бактериям, которые способны продуцировать токсин, подобный дифтерийному, и вызывать инфекционные заболевания, относятся *C. ulcerans* и

C. pseudotuberculosis. Эти микроорганизмы являются потенциально опасными не только для животных (крупный и мелкий рогатый скот, лошади, домашние животные), но и для человека. В первом случае данные микроорганизмы провоцируют развитие гнойно-воспалительных заболеваний, а во втором – развитие дифтериеподобных поражений ротоглотки и мягких тканей. К роду *Corynebacterium* принадлежат и другие коринеформные бактерии, являющиеся как нормальной, так и условно-патогенной микрофлорой кожи и слизистых оболочек.

Возбудителя дифтерии в дифтерийной пленке впервые обнаружил патологоанатом Эдвин Клебс в 1883 г. В чистом виде культуру *C. diphtheriae* получил в 1884 г. бактериолог Фридрих Леффлер (ученик Р. Коха). В 1888 г. бактериологи Пьер Поль Эмиль Ру (ученик Л. Пастера) и Александр Йерсен выделили из фильтрата культуры токсигенного штамма *C. diphtheriae* дифтерийный экзотоксин. Микробиолог и гистопатолог Виктор Бабеш описал метахроматические гранулы (зерна волютина) в цитоплазме *C. diphtheriae* (тельца Бабеша-Эрнста).

C. diphtheriae – грамположительные, небольшие, тонкие палочки, отличающиеся различной степенью полиморфизма. Их отличительные признаки: наличие включений - зерен волютина (полиметафосфаты) на концах клеток или в середине, представляющие собой запас питательных веществ. Клетки в микропрепарате расположены под углом – в виде латинских букв V, Y, L или «китайских иероглифов» с размерами 0,2 – 0,6 x 1,0 – 7,0 мкм. При окраске анилиновыми красителями зерна волютина выглядят метахроматично (т. е. окрашены в иной цвет, чем цитоплазма бактерии) (см. рис. 3).



Рис. 3. *Corynebacterium diphtheriae* – окраска по Леффлеру

Коринебактерии неподвижны, спор не образуют, имеют микрокапсулу. У штаммов *C. diphtheriae* выявлены пили, ковалентно соединенные с пептидогликаном клеточной стенки. Входящий в состав оболочки пептидогликан содержит диаминопимелиновую кислоту, что придает клеточной стенке ригидность и обеспечивает определенную форму клеток. В поверхностных слоях клеточной стенки содержится липид - димиколат трегалозы.

C. diphtheriae являются факультативными анаэробами (генерируют энергию, используя как молекулярный O_2 , так и органические соединения), что учитывается при изучении их ферментативной активности. Все коринебактерии, в т. ч. и *C. diphtheriae*, являются мезофилами и растут при плюс (37 ± 1) °С.

C. diphtheriae растут на питательных средах, сбалансированных по своему составу, и не растут на простых питательных средах. Для культивирования *C. diphtheriae* и некоторых других коринебактерий, в частности *C. ulcerans* и *C. pseudotuberculosis*, используются кровяные теллуритовые среды (КТА, Клауберг II) и Коринебакагар (далее – КБА), которые остаются основными селективными дифференциально-диагностическими средами, обеспечивающими рост колоний через 24 ч (см. рис. 4).

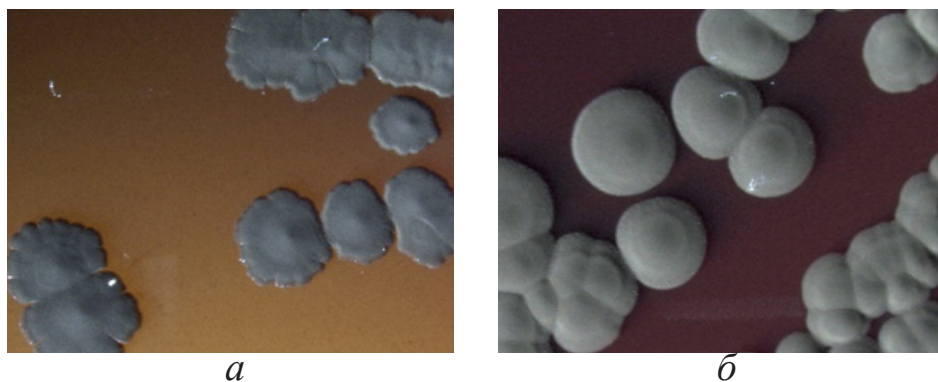


Рис. 4. *Corynebacterium diphtheriae* – а) рост на Коринебакагаре, б) рост на кровяном теллуритовом агаре

В состав этих сред входит теллурит калия, к которому коринебактерии хорошо устойчивы в отличие от многих других возбудителей. В кровяные теллуритовые среды добавляется кровь (например, круп-

ного рогатого скота (далее – ККРС) или баранья кровь как источник аминокислот, ростовых факторов, железа). В качестве основы этой среды используется коммерческий сухой питательный агар (ГРМ-агар, питательная среда № 1 ГРМ), сухой питательный агар (далее – СПА), Основа кровяного агара (англ. Blood agar base), Колумбийский агар (англ. Columbia agar base), агар Хойла (англ. Hoyle Medium Agar), среда для определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (далее – среда АГВ). В составе среды КБА содержится стимулятор роста гемофильных микроорганизмов (далее – СРГМ), используемый в качестве заменителя крови. Через 24 – 48 часа вырастают приподнятые колонии различного размера серо-черного цвета (цвета «мокрого асфальта»), гладкие или имеющие радиальную исчерченность («маргаритка»), суховатые (если дотронуться петлей до колонии - «трескается, крошится»).

Ферментативная активность коринебактерий изучается путем определения ферментов цистиназы, уреазы, нитратредуктазы, способности расщеплять до кислоты глюкозу, сахарозу и крахмал. По биохимическим свойствам *C. diphtheriae* подразделяются на четыре биовара: *gravis*, *mitis*, *intermedius* и *belfanti*. *C. diphtheriae* продуцируют фермент цистиназу, не продуцируют фермент уреазу, разлагают глюкозу, крахмал (биовар *gravis*), не разлагают сахарозу. Биовар *mitis* не разлагает крахмал. *C. diphtheriae* биоваров *gravis*, *mitis* и *intermedius* восстанавливают соли азотной кислоты (нитраты) в соли азотистой кислоты (нитриты). *C. diphtheriae* биовар *belfanti* и *C. diphtheriae subsp. lausannense* не восстанавливают соли азотной кислоты (нитраты) в соли азотистой кислоты (нитриты). *C. ulcerans* продуцируют ферменты цистиназу и уреазу, разлагают глюкозу, крахмал, не разлагают сахарозу, не восстанавливают соли азотной кислоты (нитраты) в соли азотистой кислоты (нитриты). *C. pseudotuberculosis* продуцируют ферменты цистиназу (циркулируют штаммы, не продуцирующие цистиназу) и уреазу, разлагают глюкозу, сахарозу (вариабельный признак), не разлагают крахмал, способность восстанавливать соли азотной кислоты (нитраты) в соли азотистой кислоты (нитриты) является вариабельным признаком.

C. diphtheriae устойчивы к низкой и чувствительны к высокой температуре (низкие температуры длительное время не убивают бактерии; под действием прямого солнечного света бактерии гибнут в течение нескольких дней); устойчивы во внешней среде и длительно сохраняют жизнеспособность в дифтерийной пленке, в каплях слюны, на ручках дверей, одежде, постельных принадлежностях,

предметах в окружении больного: на игрушках – до 14 дней, в пыли – до 5 недель, на полу – до 18—40 дней, в сухой дифтерийной пленке – до 7 недель; в воде выживают до 20 дней.

Основной фактор патогенности – дифтерийный экзотоксин. Способность *C. diphtheriae* вырабатывать экзотоксин опосредована феноменом фаговой (лизогенной) конверсии. Основным геном патогенности *C. diphtheriae*, отвечающим за токсинообразование, является ген дифтерийного токсина (ген *tox*). Нетоксигенные *C. diphtheriae*, не продуцирующие экзотоксин, не вызывают дифтерийную инфекцию; данные микроорганизмы выделяются при фарингите, артрите, эндокардите и других гнойно-воспалительных заболеваниях. Среди нетоксигенных штаммов *C. diphtheriae* регистрируются нетоксигенные токснесущие штаммы, которые имеют «молчащий» ген *tox* и не продуцируют дифтерийный экзотоксин из-за мутаций в этом гене. Распространенность таких штаммов в различные периоды эпидемического процесса составляет от 2 % до 20 % от популяции нетоксигенных штаммов. Эпидемиологическое значение нетоксигенных токснесущих штаммов до конца не изучено. Дифтерийный токсин состоит из фрагментов А и В, выполняющих, соответственно ферментативную и рецепторную функции. Фрагмент В связывается с белковыми рецепторами на клетке-мишени, способствуя проникновению в нее фрагмента А, который обладает НАД-гликогидролазной и АДФ-рибозилтрансферазной активностью. Действуя внутриклеточно, фрагмент А расщепляет НАД и инактивирует (АДФ-рибозилизует) фактор элонгации-2, который отвечает за построение пептидных цепей на рибосомах в эукариотических клетках. В результате прекращается биосинтез белка и наступает гибель клеток.

Иммунитет после перенесенной дифтерии отличается значительной стойкостью и носит преимущественно антитоксический характер. У привитых против дифтерии людей вырабатывается антитоксический иммунитет, который защищает от токсических форм дифтерии и летальных исходов, но не защищает от заражения (как первичного, так и повторного). Восприимчивость населения к дифтерии зависит от уровня напряженности противодифтерийного антитоксического иммунитета, определяемого содержанием крови антитоксических IgG. Так, содержание антитоксина в крови менее 0,01 МЕ/мл указывает на то, что индивидуум практически лишен антитоксического иммунитета. При концентрации антитоксина 0,01-0,09 МЕ/мл имеется минимальный защитный уровень (базовый иммунитет), полноценную защиту от экзотоксина обеспечивает содержание

антитоксина 0,1 МЕ/мл и более.

Основным методом профилактики и защиты населения от дифтерии является вакцинопрофилактика. Иммунизация населения против дифтерии проводится в рамках Национального календаря профилактических прививок (приложение) иммунобиологическими лекарственными средствами, разрешенными к применению в РФ в установленном порядке. Для обеспечения популяционного иммунитета к дифтерии охват прививками населения на территории муниципального образования должен составлять: законченной вакцинацией детей в возрасте 12 месяцев – не менее 95%; первой ревакцинацией детей в возрасте 24 месяцев – не менее 95%.

1.3. Столбняк

Столбняк – манифестная форма инфекции, вызываемой попаданием в раны с нарушением целостности кожи (в том числе порезов, проколов и укусов животными) спор бактерии *Clostridium tetani*. Споры, попадающие в гипоксические условия обездвиженных тканей и колотых ран, прорастают, а клетки вырабатывают экзотоксин (тетаноспазмин), который блокирует нормальное высвобождение нейромедиаторов в ЦНС, что приводит к повторяющимся спастическим судорогам и опистотону (опистотонус – от греч. *opisthen* назад + *tonos* напряжение — судорожная поза, вызванная тоническим сокращением мышц спины и шеи, с запрокидыванием головы, вытягиванием конечностей, иногда спастическим прижатием рук к груди, см. рис. 5). В странах с низким уровнем дохода населения столбняк в большинстве случаев связан с родами или абортами в негигиенических условиях (столбняк матерей и новорожденных [maternal and neonatal tetanus, MNT]) [4, 3].

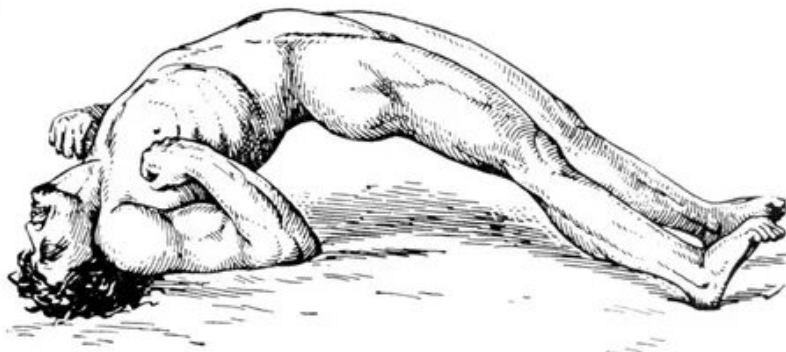


Рис. 5 Опистотонус

Clostridium tetani – крупные грамположительные палочки с закругленными концами, подвижны, имеют жгутики (перитрихи). Облигатные анаэробы, в неблагоприятных условиях образуют терминально расположенные споры, которые можно обнаружить в почве, домашней пыли, а также в фекалиях животных и человека. Споры сохраняют жизнеспособность в течение многих лет в окружающей среде и устойчивы к кипячению и замораживанию. Экзотоксин *C.tetani* – тетаноспазмин является одним из самых мощных экзотоксинов.



а



б

Рис. 4. *Clostridium tetani*: а) электронная микроскопия, б) окраска по Граму

Инактивированный формальдегидом экзотоксин – столбнячный анатоксин, эффективно индуцирует выработку антител, и соответствующие вакцины стали коммерчески доступны уже в 1938 году.

Выделяют следующие клинические проявления столбняка: генерализованный столбняк (наиболее распространенная форма); столбняк новорожденных; локализованный столбняк; головной столбняк; столбняк у матерей. Характерными симптомами генерализованного столбняка являются тризм ("сведение челюстей"), опистотонус, гримасничание (сардоническое выражение на лице), спазмы, ригидность мышц спины и шеи, дисфагия и беспокойство. Рефлекторные спазмы вызываются даже незначительными внешними раздражителями, такими как шум, свет или прикосновение. Летальность среди госпитализированных пациентов колеблется в пределах 20-70%. В молодом и пожилом возрастах наблюдаются более короткий инкубационный период и более ранние проявления вегетативных дисфункций, что дает более тяжелое течение заболевания и более высокую летальность.

Столбняк новорожденных развивается при заражении культуры пуповины спорами *C. tetani*, что происходит в результате неправильных родов и некачественного ухода за пуповиной. Новорожденные от неиммунизированных матерей не имеют пассивной защиты в виде материнских антител к столбнячному токсину и поэтому подвергаются более высокому риску. Типичным случаем является новорожденный, ранее здоровый и находящийся на грудном вскармливании, у которого в возрасте 3-14 сут. появляются такие симптомы, как раздражительность, неспособность сосать, ригидность мышц, гримасы на лице, опистотонус и сильные спазмы, вызываемые звуковыми, световыми и сенсорными раздражителями. Локализованный столбняк - это редкое явление с локализацией в месте проникновения спор, со слабостью пораженных конечностей и интенсивными болезненными спазмами в тяжелых случаях. Головной столбняк – это результат заражения в результате травмы головы или инфекции среднего уха; он проявляется параличом двигательных черепно-мозговых нервов, с обычным поражением лицевого нерва. Столбняк у матерей, как правило, развивается в результате небезопасных абортов и нечистых родов у невакцинированных женщин.

Контрольные вопросы

- 1. Что такое коклюш?*
- 2. Основные характеристики возбудителей коклюша.*
- 3. Факторы патогенности *Bordetella pertussis*.*
- 4. Что такое дифтерия?*
- 5. Основные характеристики возбудителя дифтерии.*
- 6. Источник инфекции и пути передачи при дифтерии.*
- 7. Что такое столбняк?*
- 8. Основные характеристики возбудителя столбняка.*

2. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОКЛЮШЕМ, ДИФТЕРИЕЙ И СТОЛБНЯКОМ

2.1. Заболеваемость коклюшем

Коклюшная инфекция относится к категории высококонтагиозных инфекций. В естественных условиях к коклюшу восприимчив только человек. Наиболее заразителен больной в катаральном периоде, но выделение возбудителя происходит на протяжении всей болезни, включая период угасания (разрежения).

Механизм заражения – воздушно-капельный, путь передачи – аэрозольный. Радиус распространения возбудителя больным человеком ограничен в связи с нестойкостью коклюшного микроба во внешней среде и высокой вязкостью мокроты. По той же причине не наблюдается заражения через различные предметы обихода. Большинство заболеваний регистрируется у детей в возрасте до пяти лет. Восприимчивость детей к коклюшу очень высока – заболевает до 90% лиц, контактировавших с больным. В вакцинированных контингентах нередко встречается у взрослых, поскольку поствакцинальный иммунитет через 3 года после иммунизации постепенно снижается.

С 2023 года во многих странах мира, отмечается очередной циклический подъем заболеваемости коклюшем. Подобные всплески наблюдаются каждые четыре–шесть лет. Вспышки коклюша характеризуются очаговой заболеваемостью в сообществах с низким уровнем охвата вакцинацией и в возрастных группах, которые не достигли возраста вакцинации или которые не охвачены дополнительными возрастными бустерами против коклюша. Вспышки, связанные с низким уровнем охвата вакцинацией младенцев были зарегистрированы в 2023 году в Израиле, Хорватии, Сербии, Дании, Великобритании, Боливии, Южной Африке, Аргентине.

В Российской Федерации в 2023 г. всего было зарегистрировано 52 783 случаев коклюша; показатель заболеваемости составил 36,1 на 100 тысяч населения, что в 16,4 раз выше уровня заболеваемости в 2022 г. (2,2 на 100 тыс. населения). И в 7,5 раз выше среднегодовалого показателя заболеваемости (4,8 на 100 тысяч населения) (см. рис. 5). Зарегистрировано 10 летальных случаев коклюша среди не привитых детей младше 1 года. Коклюш регистрировался в 84 субъектах Российской Федерации (94,4%). Не зарегистрировано ни одного случая данного заболевания в Ненецком автономном округе.

Более 10 лет в структуре заболевших коклюшем, в целом по стране, около 83% заболевших приходится на детей в возрасте до 14

лет. Анализ возрастной заболеваемости коклюшем в 2023 году показал сохранение данных тенденций: дети до 14 лет составили 82,6 %, подростки от 15 до 17 лет - 10,4%, взрослые – 7% от всех заболевших. В интенсивных показателях наибольшая заболеваемость регистрируется среди основной группы риск летальных осложнений коклюша, дети в возрасте «до 1 года»- 476,6 на 100 тыс. данного возраста. В других возрастных группах показатели заболеваемости составили: дети в возрасте 1-2 года – 159,7 на 100 тыс. данного возраста, 3-6 лет – 106,9 на 100 тыс. данного возраста, 7-14 лет – 172,9 на 100 тыс. данного возраста, 15-17 лет - 119,8 на 100 тыс. данного возраста. Заболеваемость взрослых составила 3,2 на 100 тыс. данного возраста.

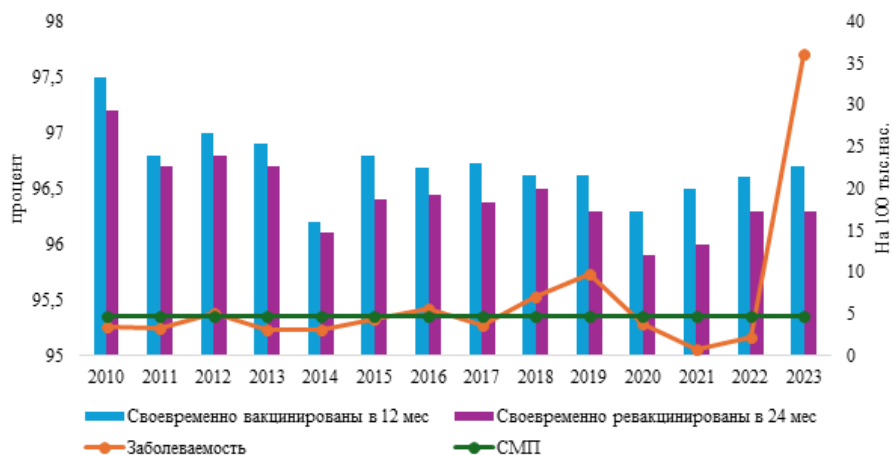


Рис. 5. Заболеваемость коклюшем в РФ в 2010 – 2023 гг.

На протяжении более 10 лет заболеваемость детей в возрасте до 1 года значительно превышала заболеваемость в других возрастных группах. В 2023 году показатель заболеваемости коклюшем в этой когорте составил 476,6 на 100 тыс. данного возраста, увеличившись по сравнению с прошлым годом в 13,8 раз (в 2022 г году этот показатель составлял – 34,5 на 100 тысяч детей данного возраста, в 2021 году – 5,1).

В 2023 году зарегистрировано 20 случаев групповой заболеваемо-

сти коклюшем, из них 18 вспышек в общеобразовательных организациях. Среди взрослых, в разрезе профессиональных групп, наибольшее количество заболевших зарегистрировано среди преподавателей (30,9%) и работников медицинских организаций (20,3%).

В 2023 г. своевременно вакцинированы против коклюша в возрасте 12 месяцев 96,7 % детей, своевременно ревакцинированы в возрасте 24 месяцев – 96,3%, что сопоставимо с данными 2022 года.

2.2. Заболеваемость дифтерией

Вакцинопрофилактика препаратами дифтерийного анатоксина позволила за последнее столетие значительно снизить заболеваемость дифтерией во всем мире. Широкая иммунизация детей АКДС-вакциной против дифтерии в России начала проводиться с 1959 года. Достигнутые результаты подтвердили значимость массовой специфической иммунопрофилактики среди населения для поддержания в стране санитарно-эпидемиологического благополучия по этой инфекции.

Однако это не привело к искоренению бактерионосительства и циркуляции возбудителя среди населения. Следует принимать во внимание тот факт, что антитоксический иммунитет, формирующийся в ответ на введение препаратов дифтерийного анатоксина, не препятствует адгезии и колонизации возбудителя на слизистой оболочке респираторного тракта прививаемых. У лиц с защитным уровнем антитоксина могут развиваться как бессимптомные формы инфекции (бактерионосительство), так и клинически выраженные формы. В сложившейся ситуации необходимым является совершенствование лабораторной диагностики дифтерии, постоянное проведение профилактических мероприятий, направленных на предотвращение и сдерживание распространения этой инфекции.

В настоящее время случаи дифтерией регистрируются ежегодно в таких странах как Пакистан, Индия, Малайзия, Индонезия и Филиппины. В 2023 году в Европейском регионе завозные случаи дифтерии регистрировались в Германии, Чехии, Норвегии, Бельгии, Франции и Швейцарии. В 2023 году по данным ВОЗ крупные вспышки дифтерии зарегистрированы в Нигерии и Гвинее. С учетом регистрации крупных очагов дифтерии в странах Африки и Азии, а также завозных случаев в Европейских странах, сохраняется риск завоза дифтерийной инфекции на территорию Российской Федерации.

В России в течение последних 30 лет были отмечены два периода усиления эпидемического процесса (см. рис. 6). Так, с 1978 года появились предвестники первого подъема заболеваемости, пик которого

регистрировался в 1984 году (ПЗ составил 0,9 на 100 тыс. населения, показатель смертности (ПС) – 0,001 на 100 тыс. населения). Следует отметить тот факт, что, начиная с 1980-х годов, произошло изменение структуры заболевших.

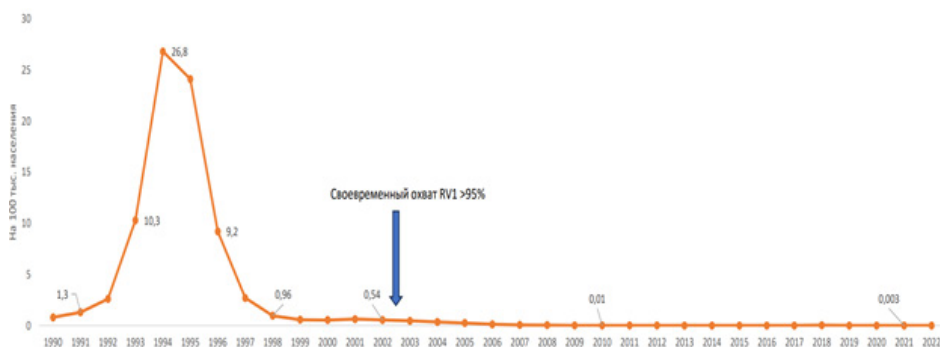


Рис. 6. Заболеваемость дифтерией в России

Впервые подъем был обусловлен преимущественным заболеванием взрослых, в основном в возрасте 20 - 39 лет. С 1990 года в России начался второй периодический подъем заболеваемости, пик которого пришелся на 1994 год (ПЗ составил 26,8 на 100 тыс. населения, ПС – 0,8 на 100 тыс. населения). Подъем заболеваемости был обусловлен рядом социальных факторов и недостатками в выполнении профилактических мероприятий. Во-первых, накоплением неиммунных лиц в результате низкого уровня охвата прививками детей раннего возраста и взрослых, в частности и медицинских работников. Во-вторых, миграционными процессами с территориями стран бывшего СССР, неблагополучных по заболеваемости дифтерией. Кроме того, ухудшению эпидситуации по дифтерии способствовал экономический кризис, который привел к ухудшению социальных условий жизни значительной части населения. За период с 1990 по 1996 годы заболело 111 144 человека (35 928 детей, 15 776 подростков и 59 450 взрослых), умерло 3 047 человек (729 детей, 37 подростков и 2 281 взрослых). В большинстве случаев (95 %) умершие не были привиты против дифтерии.

В настоящее время в условиях поддержания высокого уровня привитости (95 % и более) достигнута стабилизация заболеваемости. Ре-

гистрируются единичные случаи заболевания и бактерионосительства (ПЗ составляет 0,01 и 0,02 на 100 тыс. населения, соответственно). При этом не регистрируются как вторичные случаи в очагах, так и летальные исходы. В структуре клинических форм преобладают легкие локализованные формы дифтерии. В 2023 году случаев дифтерии и бактерионосительства в РФ не зарегистрировано.

Однако актуальность проблемы дифтерийной инфекции в условиях единичных случаев заболеваний по сей день сохраняется [68, 69, 73, 120, 121, 129, 130]. Во-первых, утрачивается опыт клинического и бактериологического распознавания дифтерии. Во-вторых, сохраняется резервуар возбудителя в форме бактерионосительства. В-третьих, эпидемический процесс протекает среди привитого населения. При этом продолжают регистрировать случаи заболеваний как среди непривитых детей, так и среди взрослых (на данный момент около трех миллионов человек не привиты против дифтерии) [131]. Также следует отметить тот факт, что в условиях спорадической заболеваемости главная роль в распространении инфекции отводится бактерионосителям токсигенных коринебактерий, поскольку они являются резервуаром возбудителя и поддерживают его существование как биологического вида. Однако, учитывая, что не менее чем у 15 % обследованных лиц содержание IgG к экзотоксину *C. diphtheriae* ниже защитного уровня или не определялось вовсе [19, 20], не исключается возможность повторных вспышек дифтерии с соответствующими последствиями.

2.3. Заболеваемость столбняком

Столбняк в настоящее время в основном является заболеванием непривитых или частично вакцинированных групп риска. Споры столбняка распространены по всему миру, и заболеваемость столбняком среди населения в первую очередь отражает эффективность программы иммунизации. Столбняк по-прежнему широко распространен в странах с недостаточным охватом иммунизацией, низким уровнем дородового и послеродового ухода и там, где женщины рожают без помощи квалифицированных медицинских работников. Предположительно столбняк вызывает каждый год 213 000 – 293 000 смертей в мире, и он несет ответственность за 5-7% всех случаев смерти новорожденных детей и 5% материнских смертей в мире. Однако сведения о заболеваемости, поступающие в ВОЗ из разных регионов земного шара, неполны, поскольку отсутствует единая система регистрации столбняка.

В СССР обязательная регистрация столбняка была введена в 1948 г., а в 1952-1956 гг. был отмечен подъем заболеваемости, что, очевидно, объясняется отсутствием на тот период массовой вакцинации населения. Начатая в 1961 г. вакцинация всего населения, включая детей самых ранних возрастов, обеспечила к 1981 г. снижение заболеваемости в 8 раз по сравнению с допрививочным периодом. С 2002 г. показатель заболеваемости снизился до 0,02, а с 2006 г. стабилизировался на уровне 0,01 на 100 тыс. населения. В этот период регистрировалось от 8 до 35 случаев столбняка в год. Всего с 2002 по 2012 год было зарегистрировано 213 случаев столбняка, из них 11 случаев у детей. С 2002 г. по 2012 г. умерло 70 человек, в том числе 6 детей. В 2012 г. заболел 21 человек, в том числе один ребенок, летальных случаев не было.

По результатам серомониторинга состояния иммунитета населения к столбнячному экзотоксину в 2011-2012 гг. защищенность детского населения от столбняка в среднем по России в 2011 году составила 98,7%, а в 2012 году – 98,8. Защищенность взрослого населения в 2011 г. составила 96,9% , а в 2012 г. – 97,6 %. При этом было отмечено незначительное снижение процента защищенных лиц с возрастом (97,7 % в группе 18-49 лет и 94,8 % в группе 50 лет и старше по 2011 г. , а также 98,3 % и 95,5 %, соответственно, по 2012 г.).

На сегодняшний день по России частота новых случаев столбняка официальными источниками оценивается на уровне 30-35 в год, летальность – 40-70%, при этом до трех четвертей заболевших составляют непривитые пожилые люди. В ряде случаев причиной смерти оказывалось запоздалое обращение за помощью при открытых травмах, особенно в сельской местности.

Контрольные вопросы

- 1. Механизм заражения и пути передачи коклюша.*
- 2. Характеристика заболеваемости коклюшем в мире и России*
- 3. Особенности антитоксического иммунитета при дифтерии.*
- 4. Характеристика заболеваемости дифтерией в мире и России.*
- 5. Особенности распространения столбняка в настоящее время.*

3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КОКЛЮША, ДИФТЕРИИ И СТОЛЬНЯКА

3.1. Лабораторная диагностика коклюша

Принимая во внимание неблагоприятную эпидемическую ситуацию в России, преобладание стертых форм инфекции среди больных, трудности клинического распознавания болезни в течение наиболее заразного периода, лабораторная диагностика является важным звеном в диагностике инфекции и системе противоэпидемических мероприятий.

Для лабораторной диагностики коклюша используют бактериологический, молекулярно-генетический и серологический методы исследования. Исследуемым материалом на коклюш является слизь из верхних дыхательных путей, осаждающаяся при кашле на задней стенке ротоглотки.

Все диагностические исследования на коклюшную инфекцию проводят в соответствии с нормативными методическими документами - СанПиН 3.3686-21 раздел XXXVII «Профилактика коклюша» и МУК 4.2.3701-21 Методические указания «Лабораторная диагностика коклюша и заболеваний, обусловленных другими бордетеллами».

Бактериологическое исследование осуществляют в течение первых 2 - 3 недель от начала заболевания в период спазматического кашля. Эффективность бактериологической диагностики не превышает 24%, что обусловлено как биологическими особенностями самого возбудителя, так и недостатками на преаналитическом этапе исследования; само исследование требует продолжительного времени (от 5 до 8 дней) и высокой квалификации персонала; *B.pertussis* биохимически малоактивны, поэтому возникают сложности на этапе идентификации микроорганизма при изучении его ферментативных свойств. Взятие биоматериала для бактериологического исследования проводится либо двумя заднеглоточными тампонами со слизистой задней стенки ротоглотки (сухой тампон и «увлажненный» тампон), либо методом «кашлевых пластинок». Заднеглоточными тампонами материал забирают с диагностической целью. Метод «кашлевых пластинок» используют только с диагностической целью и при наличии кашля. Далее производится посев биологического материала на плотные питательные среды и последующая идентификация возбудителя по комплексу биохимических и свойств и сероидентификации. В РФ есть весь необходимый набор питательных

сред и реагентов для проведения бактериологического исследования на коклюшную инфекцию.

Молекулярно-генетический метод исследования (ПЦР-диагностика) эффективен на 1 - 4 неделе от начала заболевания; ПЦР-диагностика наиболее эффективна для диагностики коклюша у детей раннего возраста, взрослых и детей до 14 лет со стертой и атипичной клинической картиной заболевания, а также при обследовании по эпидемиологическим показаниям. Эффективность ПЦР-диагностики – 88%. Взятие биоматериала осуществляют через ротовую полость с задней стенки ротоглотки последовательно двумя сухими стерильными зондами из полистирола с вязкозными тампонами (или универсальными велюр-тампонами на пластиковом аппликаторе с нейлоновым наконечником). ПЦР-диагностика проводится с применением наборов реагентов для ПЦР исследований, зарегистрированных и разрешенных для использования на территории Российской Федерации в установленном порядке. В настоящее время в РФ зарегистрированы три отечественные ПЦР-тест-системы на коклюш.

Серологическую диагностику коклюша методом иммуноферментного анализа (ИФА) применяют с 3 недели заболевания для определения уровня специфических противокклюшных антител (IgM, IgA, IgG) к отдельным антигенам бактерий *B. pertussis*. Эффективность ИФА у лиц старше 1 года – 80% и у детей до 1 года – не превышает 50%. Для исследования используется сыворотка крови. Возможно использование плазмы крови, если это указано в инструкции производителя тест-системы для постановки ИФА. Серологическую диагностику коклюша проводят с использованием наборов реагентов для определения уровня специфических противокклюшных антител классов M, A и G (IgM, IgA, IgG), зарегистрированных и разрешенных к применению на территории Российской Федерации в установленном порядке. В тест-системах ИФА в качестве антигенов используют обогащенные фракции коклюшного токсина или коклюшного токсина и ФГА.

Важным разделом в эпидемиологическом мониторинге за коклюшной инфекцией в Российской Федерации является изучение напряженности противокклюшного популяционного иммунитета (серомониторинг) для оценки состояния эпидемиологической обстановки и формулирования прогнозов развития эпидемического процесса коклюшной инфекции в стране. Серомониторинг осуществляется в каждом субъекте РФ и далее оценивается в целом по стране. Серомониторинг проводят только с помощью серологических методов, в

частности реакции агглютинации, реакции пассивной гемагглютинации и иммуноферментного анализа. Наиболее распространенный метод – реакция агглютинации (см. рис. 7).



Рис. 7. Набор реагентов для выявления антител к возбудителям коклюша и паракоклюша в реакции агглютинации «Коклюш-паракоклюш-РА», РУ № ФСР 2011/11798 от 31.08.2018

3.2. Лабораторная диагностика дифтерии

Обследование проводят с диагностической или профилактической целью, по эпидемическим показаниям. Диагностическому обследованию на дифтерию подлежат все больные с дифтерией или с подозрением на это заболевание, с диагнозами острый тонзиллит, острый фарингит, ларинготрахеит, ларингит, круп, ретрофарингеальный абсцесс, перитонзиллярный абсцесс, инфекционный мононуклеоз. Обследование с профилактической целью проводят при поступлении в лечебно-учреждения, при переводе из одного закрытого специализированного учреждения в другое. По эпидемическим показаниям обследуют всех контактных лиц в очагах дифтерии. Особое внимание следует обращать на выявление скрытых бактерионосителей, которые на фоне высокого уровня антитоксического иммунитета не

имеют клинических проявлений дифтерии, но являются источником инфекции для окружающих.

Все диагностические исследования на дифтерийную инфекцию проводят в соответствии с нормативными методическими документами - СанПиН 3.3686-21 раздел XXXVIII «Профилактика дифтерии» и МУК 4.2.3852-23 Методические указания «Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции».

Основным методом лабораторной диагностики дифтерийной инфекции с диагностической целью является бактериологический. Для лабораторной диагностики дифтерийной инфекции с диагностической целью проводится параллельное бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование (ПЦР-диагностика). У больного биологический материал параллельно забирается из носоглотки (2 тампона) и ротоглотки (2 тампона) и направляется для проведения параллельного бактериологического исследования и ПЦР-исследования. Для лабораторной диагностики дифтерийной инфекции с профилактической целью и по эпидемиологическим показаниям производится взятие биоматериала из ротоглотки и носоглотки и проводится бактериологическое исследование и (или) ПЦР-исследование. Другие методы исследования имеют вспомогательное значение. Бактериологическое исследование и ПЦР-исследование проводятся с целью лабораторной диагностики дифтерийной инфекции, выявления источников инфекции, подтверждения эпидемиологических связей и наблюдения за циркуляцией токсигенных коринебактерий дифтерии.

При бактериологическом исследовании производится выявление возбудителя дифтерии с помощью минимального количества диагностических тестов, необходимых, достаточных и специфичных для получения достоверного ответа в максимально сжатые сроки: не более 3 суток – отрицательный ответ, 3—4 суток – ответ о выделении токсигенных коринебактерий дифтерии (возбудителя дифтерии), 4—5 суток – ответ о выделении нетоксигенных коринебактерий дифтерии или других представителей рода *Corynebacterium*. В РФ есть весь необходимый набор питательных сред и реагентов для проведения бактериологического исследования на коклюшную инфекцию. Несвоевременное выявление носителей токсигенных *C. diphtheriae* бактериологическим методом приводит к скрытому распространению возбудителя дифтерии и возникновению очагов дифтерийной инфекции. В РФ есть весь необходимый набор питательных сред и реагентов для проведения бактериологического исследования на диф-

терийную инфекцию.

ПЦР-исследование на дифтерию проводится в течение 24 ч с момента взятия биологического материала. ПЦР-диагностика проводится с применением наборов реагентов для ПЦР исследований, зарегистрированных и разрешенных для использования на территории Российской Федерации в установленном порядке. В настоящее время в РФ зарегистрированы две отечественные ПЦР-тест-системы на дифтерию.

При диагностике дифтерийной инфекции как дополнительные методы используются иммуноферментный анализ (ИФА) и реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). Биологическим материалом для серологического исследования служит сыворотка крови. Пациента обследуют в динамике. Первый забор крови проводится не позднее 5 дней от начала заболевания и строго до начала введения противодифтерийной сыворотки. Повторно кровь берут не ранее, чем через 14 дней от первого забора. Для получения объективных данных обе сыворотки должны быть поставлены в одной постановке.

Важным разделом в эпидемиологическом мониторинге за дифтерийной инфекцией в Российской Федерации является изучение напряженности противодифтерийного антитоксического популяционного иммунитета (серомониторинг) для оценки состояния эпидемиологической обстановки и формулирования прогнозов развития эпидемического процесса дифтерийной инфекции в стране. Серомониторинг осуществляется в каждом субъекте РФ и далее оценивается в целом по стране. Серомониторинг проводят только с помощью серологических методов - реакции пассивной гемагглютинации и ИФА.

В РФ до последнего времени отсутствовала отечественная ИФТС для определения концентрации в крови IgG к дифтерийному экзотоксину, а получение соответствующих импортных препаратов по вполне определенным причинам с 2022 г. стало практически невозможным. В связи с этим в АО «ЭКОлаб» разработана ИФТС «ИФА-Дифтерия-IgG», позволяющая количественно оценивать содержание в крови IgG к дифтерийному экзотоксину (см. рис. 8).

Предварительная оценка новой ИФТС показала, что ее диагностическая эффективность не уступает зарегистрированному в РФ аналогу производства фирмы Euroimmun AG (Германия). В настоящее время новая ИФТС проходит процедуру государственной регистрации.



Рис. 8. ИФТС «ИФА-Дифтерия-IgG»

3.3. Лабораторная диагностика столбняка

Столбняк – это клинический диагноз, и при типичной клинической картине лабораторная диагностика может не требоваться. Необходимость в ней возникает при спорных и неясных случаях, и когда требуется подтверждение диагноза после операций, аборт, родов на дому без медицинской помощи. Диагноз подтверждается неполной или просроченной вакцинацией, посевом *Clostridium tetani* из раны, обнаружением циркулирующего столбнячного токсина и отсутствием антител к столбнячному токсину.

Исследование на присутствие возбудителя столбняка, *Clostridium tetani*, проводят в следующих случаях для: подтверждения клинического диагноза столбняка у больного или умершего; проверки на стерильность перевязочного, шовного материала, изделий медицинского назначения, применяемых для парентерального введения; оценки состояния окружающей среды и эпидзначимых объектов (почва, пыль, воздух в операционных и перевязочных и др.).

Так как клиническая картина столбняка бывает весьма характер-

на, лабораторная диагностика может служить для подтверждения диагноза чаще всего ретроспективно, поскольку манифестная клиника обычно свидетельствует о далеко зашедшем процессе.

Серологические исследования материала от больных столбняком не имеют диагностического значения.

Лабораторные исследования при столбняке, как и при дифтерии, необходимы не столько для диагностики инфекции, сколько для оценки иммунного статуса пациента (при определении необходимости экстренной профилактики столбняка), а также для серологического мониторинга за состоянием коллективного иммунитета к столбняку.

Оценка иммунного статуса пациента проводится при отсутствии достоверных сведений о прививках; состояние противостолбнячного иммунитета оценивается непосредственно в момент обращения больного по поводу травмы.

Титр столбнячного антитоксина в сыворотке крови может быть определен в течение 1,5-2 ч с момента обращения больного в лечебно-профилактическое учреждение для оказания травматологической помощи. Достаточный для исследования объем крови – 0,2 мл – может быть получен из раны или одновременно со взятием крови из пальца для проведения любого клинического анализа.

Серологический мониторинг является составной частью эпидемиологического надзора за столбняком. Он позволяет оценить защищенность различных контингентов, достоверно судить о привитости и качестве проведенной иммунизации, а также о длительности сохранения иммунитета; выявить группы риска среди населения и охарактеризовать территории с различной степенью риска возникновения инфекции.

Плановый и экстренный иммунологический контроль осуществляется единичными серологическими методами, наиболее адекватным из которых для оценки противостолбнячного иммунитета в МУ 3.1.2436—09 названа реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), хотя, как и в случае контроля уровней специфической защиты от дифтерийного экзотоксина, конкуренцию РПГА по части эффективности и удобств использования вполне может составлять ИФА.

В связи с этим АО «ЭКОлаб» разработана ИФТС «Тест-система иммуноферментная для определения иммуноглобулинов класса G к столбнячному анатоксину» «ИФА-Столбняк-IgG», предназначенная для количественного определения IgG к столбнячному анатоксину в сыворотке (плазме) крови людей методом иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе при "ручной" постановке и с использованием ИФА-анализаторов (см. рис. 9).

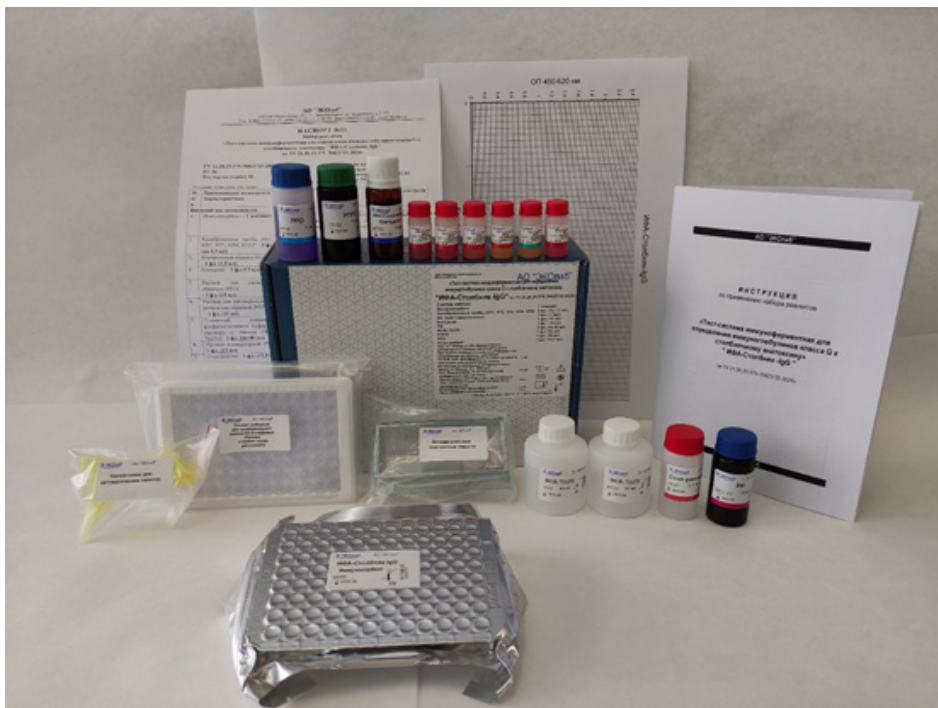


Рис. 9. Общий вид набора «Тест-система иммуноферментная для определения иммуноглобулинов класса G к столбнячному анатоксину» «ИФА-Столбняк-IgG»

Контрольные вопросы

1. Методы лабораторной диагностики коклюша.
2. Методы оценки уровня напряженности противокклюшного иммунитета.
3. Методы лабораторной диагностики дифтерии.
4. Методы оценки уровня напряженности антитоксического противодифтерийного иммунитета.
5. Роль лабораторных исследований в диагностике столбняка.

4. ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ КОКЛЮША, ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА

Вакцины (моновакцины) против коклюша, дифтерии и столбняка появились еще в 20-х годах прошлого века. При чем если коклюшная вакцина изначально представляла собой убитую культуру *Bordetella pertussis*, то вакцины против дифтерии и столбняка – это дифтерийный и столбнячный анатоксины (дифтерийный и столбнячный экзотоксины, обработанные формальдегидом).

История разработки средств специфической профилактики коклюша – это история борьбы двух ее направлений. С одной стороны, использование для вакцинации инактивированных культур вакцинного штамма, т.е. так называемых «цельноклеточных вакцин», а с другой, – бесклеточных продуктов достаточно глубокой переработки культур вакцинного штамма с выделением из клеток наиболее иммуногенных, по мнению разработчиков, компонентов.

Детальный анализ этого процесса, происходившего в США с 30-х годов прошлого столетия практически до конца 2000 г., проведенный Geier D. и Geier M. (2002), показал, что выбор клеточного или бесклеточного варианта коклюшной вакцины для производства и реализации был и остается связанным не только с объективными особенностями этих вариантов, но и со многими чисто экономическими и даже репутационными аспектами таких производств, а также с отсутствием объективных критериев оценки как эффективности, так и опасности использования указанных вариантов для иммунизации населения.

Опыт применения бесклеточных коклюшных вакцин показал, что в большинстве случаев они лучше переносятся, реже дают сильные и нежелательные реакции. Однако по результатам ряда исследований можно предполагать их меньшую иммуногенность и длительность поствакцинального иммунитета сравнительно с цельноклеточными вариантами. В связи с этим в мире не выработана единая стратегия специфической профилактики коклюша, и в разных странах она реализуется по-разному. Так, в США с 2000 г. используются только бесклеточные варианты коклюшной вакцины, но в большинстве стран, включая РФ, первичная иммунизация и первая ревакцинация детей по-прежнему проводится клеточной вакциной, а повторная ревакцинация – ацеллюлярной. Иначе говоря, вопрос о целесообразности перехода только на бесклеточные вакцины даже для проведения первичной иммунизации до сих пор не может считаться решенным. Для создания оптимального уровня защищенности от коклюша целесообразно первичную вакцинацию проводить клеточными вакцинами и

далее бустерные дозы – бесклеточными вакцинами. Кроме того, учитывая современную эпидемиологическую обстановку необходима ревакцинация детей в возрасте 6 – 7 лет, беременных женщин и профессиональных групп (педиатры, акушеры, неонатологи, педагоги).

В отличие от профилактики коклюша вакцинация дифтерийным и столбнячным анатоксинами обеспечивает защиту только от соответствующих экзотоксинов, т.е. не предупреждает от инфицирования ни *Corynebacterium diphtheriae*, ни *Clostridium tetani*.

Вакциноуправляемыми инфекциями, т.е. управляемыми с помощью вакцин инфекционными заболеваниями сейчас принято считать инфекционные заболевания, от которых существуют вакцины, применение которых оказывает значимое влияние на заболеваемость и распространенность этих инфекций.

При этом в интерпретации эффекта от прививок анатоксинами срабатывает, к сожалению, традиционное для медицины отождествление инфекции и инфекционной болезни¹, и несомненное снижение доли манифестных форм дифтерийной и столбнячной инфекций среди контингентов, вакцинированных соответствующими анатоксинами, т.е. снижение заболеваемости вовсе не равнозначно таким же изменениям в распространении этих инфекций. Применительно к инфекции, вызываемой *Corynebacterium diphtheriae*, об этом однозначно свидетельствуют как доля ее бессимптомных форм, так и процент бактерионосителей, которые обнаруживаются во время зарегистрированных вспышек дифтерии. Что же касается инфекции, вызываемой *Clostridium tetani*, то при ней вообще не имеет смысла говорить об изменении инфицированности контингентов, вакцинированных столбнячным анатоксином.

В 1942 г. коклюшная вакцина и оба анатоксина были объединены в единый комбинированный препарат – КДС-вакцину.

В Советском Союзе ее использование началось в 1964-1965 гг.

Сейчас применение КДС-вакцины в РФ, равно как и прочие аспекты иммунопрофилактики, регламентированы следующими нормативными документами:

- «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 № 52–ФЗ;
- «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 17.09.1998 № 157–ФЗ;
- «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21 ноября 2011

¹Хотя в последние годы в учебно-методической литературе все же стали появляться оговорки о нетождественности этих двух понятий, однако в большинстве случаев они, как и ранее, употребляются в медицинской литературе именно в качестве синонимов.

г. № 323–ФЗ;

- «Рекомендации по проведению догоняющей иммунизации при нарушении графика иммунопрофилактики в рамках Национального календаря профилактических прививок», письмо ФМБА России от 20.08.2020 № 32-024/634;

- «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» от 06.12.2021 № 1122н Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В российской медицинской практике используют отечественные препараты: АКДС, (АДС, АДС-М, АД, АД-М, АС), производства НПО "Микроген" или БИОМЕД им. И.И.Мечникова, а также импортные «Пентаксим», «Инфанрикс» и «Инфанрикс Гекса», «Адасель». Разница между отечественными и импортными вакцинами заключается в особенностях коклюшного компонента. В Российских он представлен целыми клетками трех штаммов *Bordetella pertussis*. В бесклеточных (или ацеллюлярных аАКДС) вакцинах содержатся только 2 или 3 коклюшных антигена, в их составе нет целой коклюшной палочки (таблица 3).

Таблица 3

Вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка зарегистрированные в России [7]

Название	Производитель, страна	Состав
АКДС - адсорбированная цельноклеточная ко-кклюшно-дифтерийно-столбнячная	«Микроген», Россия	В 1 дозе (0,5 мл): 15 флоккулирующих единиц (Lf) дифтерийного, 5 единиц связывания (ЕС) столбнячного анатоксинов, 10 МЕ инактивированных коклюшных микробов. Алюминия гидроксид (адьювант). Мертиолят и формальдегид (консерванты)
Инфанрикс (АаКДС) АаКДС -адсорбированная ацеллюлярная (бесклеточная) против коклюша, дифтерии, столбняка	«ГлаксоСмит-Кляйн Трейдинг», Бельгия-Россия	В 1 дозе (0,5 мл): >30МЕ дифтерийного, >40МЕ столбнячного, 25 мкг коклюшного анатоксина, 25 мкг филаментозного гемагглютинина, 8 мкг пертактина. Алюминия гидроксид (адьювант). Не содержит мертиолята (консерванта)
Инфанрикс Гекса (АаКДС+ИПВ+ГепВ+Ниб) *АаКДС — адсор- бированная ацел- люлярная (бесклеточная) против ко- клюша, дифтерии, столбняка ИПВ — инактиви- рованная полио- миомелитная вакцина ГепВ — <i>genatum B Hib</i> – <i>Haemophilus influenzae mun b</i>	«ГлаксоСмит-Кляйн»-«Биомед» Бельгия-Россия	1 доза суспензии (0,5 мл): Дифтерийный анатоксин >30 МЕ, Столбнячный анатоксин >40 МЕ, коклюшный токсин — 25 мкг, фи- ламентозный гемагглютинин — 25 мкг, пертактин — 8 мкг, HBsAg — 10 мкг, инактивированные вирусы полиомиелита 1 тип 40ЕД, 2 тип 8 ЕД, 3 тип 32 ЕД. 1 доза лиофилизата: капсульный полисахарид <i>Haemophilus influenzae mun b</i>

Название	Производитель, страна	Состав
Пентаксим (АаКДС+ИПВ+ Hib) * АаКДС — адсорбированная ацеллюлярная (бесклеточная) против коклюша, дифтерии, столбняка * ИПВ — инактивированная полиомиелитная вакцина <i>Hib — Haemophilus influenzae type b</i>	«Санофи Пастер», Франция	1 доза суспензии (0,5 мл): Анатоксин дифтерийный >30 МЕ, столбнячный анатоксин >40 МЕ, коклюшный токсин — 25 мкг, гемагглютинин филаментозный — 25 мкг, вирус полиомиелита 1 типа инактивированный 40 ЕД, вирус полиомиелита 2 типа инактивированный 8 ЕД, вирус полиомиелита 3 типа инактивированный 32 ЕД. 1 доза лиофилизата: полисахарид <i>Haemophilus influenzae type b</i> 10 мкг Алюминия гидроксид (адьювант), Формальдегид (консервант)
Бубо-Кок (АКДС+ГепВ) * АКДС — против коклюша цельноклеточная, дифтерии, столбняка * Гепатит В	«Комбиотех», Россия	1 доза (0,5 мл): 5 мкг НВsAg, 15 Lf дифтерийного и 5 ЕС столбнячного анатоксинов, 10 млрд коклюшных бактерий. Алюминия гидроксид (адьювант). Мертиолят (консервант).
Бубо-М (АДС-М+ГепВ) * АДС-М — ана-токсин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием антигенов * Гепатит В	«Комбиотех», Россия	1 доза (0,5 мл): 10 мкг НВsAg, 5 флокулирующих единиц (Lf) дифтерийного и 5 единиц связывания (ЕС) столбнячного анатоксинов. Алюминия гидроксид (адьювант). Мертиолят (консервант).
Адасель АаКДС-М — адсорбированная ацеллюлярная (бесклеточная) против коклюша, дифтерии, столбняка с уменьшенным количеством антигена АДС — анатоксин дифтерийно-столбнячный	«Санофи Пастер Лимитед», Канада	1 доза (0,5 мл): столбнячный анатоксин (более 20 МЕ), дифтерийный анатоксин (более 2МЕ), коклюшные антигены (2,5 мкг). Алюминия фосфат (адьювант), 2-феноксиэтанол (консервант).
АДС — анатоксин дифтерийно-столбнячный	«Микроген», Россия	В 1 дозе (0,5 мл): 30 флокулирующих единиц (Lf) дифтерийного и 10 единиц связывания (ЕС) столбнячного анатоксинов. Алюминия гидроксид (адьювант). Тиомерсал и формальдегид (консерванты).
АДС — анатоксин дифтерийно-столбнячный	«Микроген», Россия	В 1 дозе (0,5 мл): 30 флокулирующих единиц (Lf) дифтерийного и 10 единиц связывания (ЕС) столбнячного анатоксинов. Алюминия гидроксид (адьювант). Тиомерсал и формальдегид (консерванты).

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок в РФ (2021) вакцинация против коклюша, дифтерии и

столбняка проводится следующим образом:

- первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка - дети в возрасте 3 месяца
- вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка - дети в возрасте 4,5 месяца
- третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка - дети в возрасте 6 месяца
- первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка - дети в возрасте 18 месяцев
- вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка - дети в возрасте 6-7 лет
- третья ревакцинация против дифтерии, столбняка - дети в возрасте 14 лет
- ревакцинация против дифтерии, столбняка - каждые 10 лет от момента последней ревакцинации

Кроме того, в ряде региональных календарей прививок ревакцинация от коклюша введена детям 6 – 7 лет.

График вакцинации обусловлен специфичностью формирования иммунного ответа организма. Иммунитет на всю жизнь от этих инфекций выработаться не может. К младшему школьному возрасту количество антител от коклюша значительно снижается, поэтому заразиться опасной инфекцией могут и привитые дети. Из-за этого к традиционной для России вакцинации на первом году жизни и в полтора года в график АКДС добавили ревакцинацию в семь и 14 лет.

Вакцины, используемые для иммунизации против коклюша, дифтерии и столбняка, имеют специфические требования к температурному режиму хранения и транспортировки. Так, по данным ВОЗ¹ дифтерийный и столбнячный анатоксины, как в виде моновакцин, так и в составе комбинированных препаратов могут храниться при 2-8 °С более 3 лет, при 20-37 °С – месяцы; они нестабильны при температуре более 55 °С и при замораживании. Коклюшные вакцины при 2-8 °С хранятся не более 2 лет, при 20-25 °С – не более 2 недель, при 37 °С – не более 1 недели; при температуре более 45 °С теряют не менее 20 % активности в сутки; нестабильны при замораживании. Очевидно, что при хранении комбинированных вакцин типа АКДС необходимо ориентироваться на сроки хранения их наименее стабильного коклюшного компо-

¹ <https://www.akcp.com/blog/temperature-sensitivity-of-vaccines/>

нента.

Большинство вакцин индуцирует гуморальный иммунный ответ; при этом появление антител у вакцинированных называется *сероконверсией*, а достижение установленного «защитного» титра антител – *серопротекцией*. При этом коррелятами поствакцинального иммунитета, приобретаемого после прививок вакцинами типа АКДС, является наличие в крови привитых IgG к компонентам вакцины.

Так, в настоящее время мы пользуемся следующей классификацией уровней специфического иммунитета к дифтерийному экзотоксину, заимствованной из Руководства по лабораторной диагностике дифтерии [авторы Efstratiou A., Maple P.A.C. (1994)] и определяемых с помощью ИФА:

- при концентрации IgG к нему меньше 0,01 МЕ/мл иммунитет у обследованного отсутствует и требуется первичная вакцинация или ревакцинация в зависимости от анамнеза, серологический контроль через 4 -8 недель;
- при концентрации IgG в диапазоне 0,01–0,099 МЕ/мл у обследованного имеется неопределенная поствакцинальная защита и ему рекомендуется ревакцинация,
- при концентрации IgG в диапазоне 0,1-0,999 МЕ/мл у обследованного имеется поствакцинальная защита, и ему рекомендуется ревакцинация или серологический мониторинг через 5 лет;
- при концентрации IgG в диапазоне 1,0-2,0 МЕ/мл у обследованного имеется долговременная поствакцинальная защита, и ему рекомендуется провести ревакцинацию или серологический мониторинг через 7 лет;
- при концентрации IgG больше 2,0 МЕ/мл у обследованного имеется долговременная поствакцинальная защита, ему рекомендуется провести ревакцинацию или серологический мониторинг через 10 лет.

К сожалению, столь же детальной градации оценок защитного действия различных концентраций IgG к коклюшным антигенам и столбнячному анатоксину в доступной литературе найти не удалось, и приведенную выше классификацию можно сравнить только со значениями защитных титров и концентраций этих антител, приведенных в учебно-методическом пособии Голобородько Н.В., изданном в 2021 г. в Минске. Эти значения приведены в табл. 4.

Защитные титры IgG к коклюшным антигенам, дифтерийному и столбнячному экзотоксинам

Вакцина против	Метод	Защитный титр
Коклюша	ИФА (токсин)	5 ЕД
	РПГА	1:160
	РА	1:80
	ИФА	0,03 МЕ/мл
Дифтерии	РН (токсин)	0,01-0,1 МЕ/мл
	ИФА	0,03 МЕ/мл
	РПГА	1:40
Столбняка	РН (токсин)	0,1 МЕ/мл
	ИФА	0,1 МЕ/мл
	РПГА	1:20

По-видимому, окончательный вариант нормативов для этих показателей, равно как и более конкретные рекомендации о предпочтительных методах их контроля будет выдан при выходе очередных нормативно методических документов МЗ РФ и Росздравнадзора.

Контрольные вопросы

- 1. Когда появились вакцины и что собой представляли моновакцины против коклюша, дифтерии и столбняка?*
- 2. Особенности истории разработки вакцины против коклюша.*
- 3. Когда появилась комбинированная вакцина КДС?*
- 4. Какие варианты КДС-вакцины зарегистрированы и используются в РФ?*
- 5. Какова последовательность прививок вакциной АКДС в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок в РФ?*

Заключение

Хотя после начала массовой иммунизации населения Земли КДС-вакциной заболеваемость коклюшем, дифтерией и столбняком существенно снизилась, проблема защиты от них не может считаться окончательно решенной.

Во-первых, вакцинация не обеспечивает пожизненной невосприимчивости привитых даже при использовании тех вариантов КДС-вакцины, в которых используются целые клетки *B.pertussis*, и с годами взрослые люди, прошедшие в детстве полный курс КДС-вакцинации, вновь становятся восприимчивыми к инфицированию *B.pertussis* и чувствительными к экзотоксинам *C.diphtheriae* и *C.tetani*. С целью сохранения напряженности иммунитета и защиты детей раннего возраста необходимо расширить график ревакцинации от коклюша в 6 – 7 лет и в 14 лет, беременным, лицам старше 50 лет и профессиональным группам.

Во-вторых, до сих пор окончательно не решена задача выбора оптимального варианта коклюшной компоненты КДС-вакцины, который обеспечивал бы и иммуногенность не ниже ее клеточного варианта, и реактогенность не выше ее бесклеточного варианта. Причем следует иметь в виду, что успешное решение этой задачи, по нашему мнению, существенно осложняется отсутствием до настоящего времени объективных тестов на иммуногенность и безопасность вакцины.

В-третьих, наличие в КДС-вакцине дифтерийного и столбнячного анатоксинов (равно как и наличие соответствующих моновакцин) не решает задачи контроля за распространением инфекций, вызываемых как *C.diphtheriae*, так и *C.tetani*.

Наконец, в-четвертых, в решении проблемы защиты населения от коклюша, дифтерии и столбняка не следует забывать о возможной роли активной антипрививочной пропаганды, которая в наши дни может свести на нет все усилия медиков по охвату прививками максимального числа жителей.

И тем не менее, поскольку проблема существует, т.е. коклюш, дифтерия и столбняк все еще не потеряли своей медико-социальной значимости, активный поиск решения всех перечисленных задач есть настоятельная необходимость. И, соответственно, активное участие в этом поиске вполне может стать призванием сегодняшних студентов медицинских и биологических факультетов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина. https://ru.wikipedia.org/wiki/Адсорбированная_коклюшно-дифтерийно-столбнячная_вакцина

Бабаченко, И.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп / И.В. Бабаченко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 98 - 104.

Вакцинация от дифтерии, коклюша, полиомиелита: как и когда прививаться. <https://zs-mc.ru/articles/vakcinaciya-ot-difterii-koklyusha-poliomielita>

Голобородько Н.В. Вакцинация для педиатра : учеб.-метод. пособие / Н.В. Голобородько, И.Н. Ластовка. – Минск : БелМАПО, 2021. – 149 с.

Комаровская Е.И., Перелыгина О.В. Современная ситуация по заболеваемости отдельными клостридиальными инфекциями: газовая гангрена и столбняк. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021; 21(1):31– 38.

Костарнова Н. Кашель уходит в отрыв. Газета «Коммерсантъ» №7 от 17.01.2024, С. 5.

Лабораторная диагностика столбняка. Методические указания МУ 4.2.01-02 г. ФГУ Центр госсанэпиднадзора в Ростовской области. Ростов-на-Дону, 2002 г. - 9 с.

Максимова Н.М., Якимова Т.Н., Маркина С.С., Яцковский К.А., Адугюзелов С.Э. Дифтерия в России в 21 веке. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017, 5 (96), С.4-15.

Голобородько Н.В. Вакцинация для педиатра : учеб.-метод. пособие / Н.В. Голобородько, И.Н. Ластовка. – Минск : БелМАПО, 2021. – 149 с.

Комаровская Е.И., Перелыгина О.В. Современная ситуация по заболеваемости отдельными клостридиальными инфекциями: газовая гангрена и столбняк. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021; 21(1):31– 38.

Костарнова Н. Кашель уходит в отрыв. Газета «Коммерсантъ»

№7 от 17.01.2024, С. 5.

Лабораторная диагностика столбняка. Методические указания МУ 4.2.01-02 г. ФГУ Центр госсанэпиднадзора в Ростовской области. Ростов-на-Дону, 2002 г. - 9 с.

Максимова Н.М., Якимова Т.Н., Маркина С.С., Яцковский К.А., Адугюзелов С.Э. Дифтерия в России в 21 веке. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017, 5 (96), С.4-15.

Марданлы С.Г., Самосадова П.В., Токмакова Ж.А. Дополнительная оценка диагностической эффективности новой иммуноферментной тест-системы для выявления антител к дифтерийному экзотоксину. Известия ГГТУ 2023, №4, С. 12-15.

Методические указания «Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции» МУК 4.2.3852-23 (Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой).

Методические указания «Лабораторная диагностика коклюша и заболеваний, обусловленных другими бордетеллами» МУК 4.2.3701-21 (Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой).

О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 365 с.

Петрова М.С., Борисова А.Б., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Особенности течения коклюшеподобного заболевания, вызванного *Bordetella pertussis* / М.С. Петрова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, № 6. – С. 50 - 57.

Петрова, М.С., Борисова А.Б., Скирда Т.А., Сметанина С.В. и др. Особенности клиники и диагностики коклюша у взрослых. Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 104 - 110.

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. N 1122н.

СанПин 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" раздел XXXVII «Профилактика коклюша».

СанПин 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" XXXVIII «Профилактика дифтерии».

Самосадова П.В., Ханина М.А., Басов А.А., Жернов Ю.В., Высочанская С.О. Опыт использования новой иммуноферментной тест-системы для выявления антител к дифтерийному экзотоксину. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2024; 29(2). 90-93.

Столбняк. <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=61>

Чупринина Р.П., Алексеева И.А. Цельноклеточные и бесклеточные коклюшные вакцины. Материалы X съезда ВНПОЭМП. 2012. С. 112-113

Эпидемиологический надзор за столбняком: Методические указания МУ 3.1.2436—09. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.—26 с.

Якимова Т.Н., Максимова Н.М., Маркина С.С., Яцковский К.А., Жилина Н.Я. Состояние противостолбнячного антитоксического иммунитета у населения Российской Федерации в настоящее время. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013 № 5 (72), 54-59.

Яковлева Л.В., Шангареева Г.Н, Мулюкова А.И., Волкова Т.О., Нуртдинова Л.Ф. Вакцинация детей на педиатрическом участке: учебное пособие. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2022. 87 с.

Disease factsheet about tetanus. European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union. 4.12.2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en>

Geier D., Geier M. The true story of pertussis vaccination: a sordid legacy? Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, Jul 2002; 57(3):249–284

Svenson S. B., Larsen K. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of diphtheria toxin antibodies // Journal of Immunological Methods. – 1977. – Т. 17. – №. 3-4. – С. 249-256.

Марданлы С.Г. Ротанов С.В., Гашенко Т.Ю., Попова Т.В. Разработка и апробация новой иммуноферментной тест-системы для количественного определения антител к столбнячному анатоксину. //

Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024; 29 (3): 00-00.
DOI: [https://doi.org/ 10.51620/EIB-2024-29-3-00-00](https://doi.org/10.51620/EIB-2024-29-3-00-00).

Шершнёва Н.Н., Колесников П.С., Самосадова П.В.,
Мишуткина Я.В., Марданлы С.Г. Актуальность серологического
мониторинга антитоксического иммунитета к дифтерии
Поликлиника. 2022. № 4. С. 47-50. <https://poliklin.ru/articles.php>.

Приложение

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННО- ГО ПРЕПАРАТА

Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина)

Регистрационный номер: ЛС-000659

Торговое наименование. Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина).

Международное непатентованное или группировочное наименование. Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка.

Лекарственная форма. Суспензия для внутримышечного введения.

Состав. В 1 дозе (0,5 мл) содержится:

Препарат с консервантом

Действующие вещества:

Анатоксин дифтерийный 15 флокулирующих единиц (Lf);

Анатоксин столбнячный 5 единиц связывания (ЕС);

Коклюшная суспензия инактивированная 10 млрд коклюшных микробных клеток.

Вспомогательные вещества:

Алюминия гидроксид (в пересчете на Al^{3+}) - не более 0,55 мг;

Формальдегид- не более 50 мкг;

Консервант - тиомерсал от 42,5 до 57,5 мкг.

Препарат без консерванта

Действующие вещества:

Анатоксин дифтерийный 15 флокулирующих единиц (Lf);
Анатоксин столбнячный 5 единиц связывания (ЕС);
Коклюшная суспензия инактивированная без тиомерсала 10 млрд
коклюшных микробных клеток.

Вспомогательные вещества:

Алюминия гидроксид (в пересчете на Al^{3+}) - не более 0,55 мг;
Формальдегид - не более 50 мкг.
хад моноотомо

Описание. Опалесцирующая жидкость белого цвета, которая может иметь сероватый или желтоватый оттенок. При отстаивании разделяется на рыхлый осадок белого или белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета, легко диспергирующийся при встряхивании, и прозрачную бесцветную надосадочную жидкость.

Характеристика препарата. Препарат представляет собой смесь убитых формальдегидом коклюшных микробов 1 фазы и сорбированных на алюминия гидроксиде дифтерийного и столбнячного анатоксинов. Фармакотерапевтическая группа. МИБП-вакцина.

Код АТХ: J07CA.

Фармакологические свойства. Введение препарата в соответствии с утвержденной схемой вызывает формирование специфического иммунитета против коклюша, дифтерии и столбняка.

Показания к применению. Профилактика коклюша, дифтерии и столбняка у детей.

Противопоказания. Противопоказаниями к вакцинации являются прогрессирующие заболевания нервной системы, афебрильные судороги в анамнезе, развитие на предшествующее введение АКДС-вакцины сильной общей реакции (повышение температуры в первые двое суток до $40^{\circ}C$ и выше, появление в месте введения отека и гиперемии свыше 8 см в диаметре) или осложнения.

Примечание 1. Дети с противопоказаниями к применению вакцины могут быть привиты АДС-анатоксином

в соответствии с инструкцией по его применению.

Примечание 2. Если ребенок привит двукратно, курс вакцинации против дифтерии и столбняка считают законченным; если ребенок получил одну прививку, вакцинация может быть продолжена АДС-М-анатоксином, который вводят однократно, не ранее, чем через три месяца. В обоих случаях первую ревакцинацию проводят АДС-М-анатоксином через 9-12 месяцев после последней прививки. Если осложнение развилось после третьей вакцинации АКДС-вакциной, первую ревакцинацию проводят АДС-М-анатоксином через 12-18 месяцев. Последующие ревакцинации проводят в 7, в 14 и каждые последующие 10 лет АДС-М-анатоксином.

При повышении температуры выше $38,5^{\circ}\text{C}$ более, чем у 1% привитых или возникновении выраженных местных реакций (отек мягких тканей диаметром более 5 см; инфильтраты диаметром более 2 см) более, чем у 4% привитых, а также развитии тяжелых поствакцинальных осложнений, прививки препаратом данной серии прекращают.

Стабильные проявления аллергического заболевания (локализованные кожные проявления, скрытый бронхоспазм и т.п.) не являются противопоказанием к вакцинации, которая может быть проведена на фоне соответствующей терапии.

Детей, родившихся с весом менее 2 кг, прививают при нормальном физическом и психомоторном развитии; отставание в весе не является основанием к отсрочке вакцинации.

С целью выявления противопоказаний врач (фельдшер на ФАП) в день прививки проводит опрос родителей и осмотр ребенка с обязательной термометрией. Дети, временно освобожденные от прививки, должны быть взяты под наблюдение и учет и своевременно привиты.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Не применимо.

Способ применения и дозы. Прививки АКДС-вакциной проводят в возрасте от 3 месяцев до достижения возраста 3 года 11 мес 29

дней (прививки детям, переболевшим коклюшем, проводят АДС-анатоксином). Препарат следует вводить глубоко внутримышечно в среднюю треть переднелатеральной поверхности бедра в дозе 0,5 мл (разовая доза). Перед прививкой ампулу необходимо тщательно встряхнуть до получения гомогенной взвеси.

Курс вакцинации состоит из 3-х прививок с интервалом 1,5 месяца (3 мес, 4,5 мес и 6 мес).

Сокращение интервалов не допускается.

При необходимости увеличения интервалов очередную прививку следует проводить в возможно ближайший срок, определяемый состоянием здоровья ребенка.

Ревакцинацию проводят однократно в возрасте 18 мес (при нарушении сроков прививок через 12-13 мес после последней вакцинации АКДС- вакциной).

Примечание. Если ребенок до достижения 3 лет 11 мес 29 дней не получил ревакцинацию АКДС-вакциной, то ее проводят АДС-анатоксином (для возрастов 4 года 5 лет 11 мес 29 дней) или АДС-М-анатоксином (6 лет и старше).

С осторожностью. Детей, перенесших острые заболевания, прививают не ранее, чем через 4 недели после выздоровления; при легких формах респираторных заболеваний (ринит, легкая гиперемия зева и т.д.) прививка допускается через 2 недели после выздоровления. Больных хроническими заболеваниями прививают по достижении стойкой ремиссии (не менее 4 недель).

Учитывая возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных детей, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Побочное действие.

Побочные реакции классифицируются согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения по частоте их развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/10000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи).

Общие расстройства и нарушения в месте введения.

Часто повышение температуры, недомогание, болезненность в

месте введения, гиперемия, отечность.

Нечасто - инфильтрат, стерильный абсцесс.

Примечание: Стерильный абсцесс может возникнуть при отсутствии или неправильном встряхивании вакцины перед использованием, при ее поверхностном введении, а также при использовании вакцины, которая была заморожена.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень редко - тонические/клонические судороги (обычно связанные с повышением температуры), эпизоды пронзительного крика.

Нарушения со стороны иммунной системы.

Очень редко аллергические реакции (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь).

Передозировка. Случаи передозировки не установлены.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

АКДС- вакцину можно вводить одновременно (в один день) с полиомиелитной вакциной и другими препаратами национального календаря профилактических прививок (за исключением БЦЖ), а также с инактивированными вакцинами календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Особые указания. Не пригоден к применению препарат в ампулах с нарушенной целостностью, отсутствием маркировки, при изменении физических свойств (изменение цвета, наличие неразбивающихся хлопьев), при истекшем сроке годности, неправильном хранении.

Вскрытие ампул и процедуру вакцинации осуществляют при строгом соблюдении правил асептики и антисептики. Препарат во вскрытой ампуле хранению не подлежит.

Введение препарата регистрируют в установленных учетных формах с указанием номера серии, срока годности, предприятия изготовителя, даты введения, характера реакции на введение препарата.

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Не применимо.

Форма выпуска. Суспензия для внутримышечного введения (с консервантом) по 0,5 мл (одна прививочная доза) или 1 мл (две прививочные дозы) в ампуле.

Суспензия для внутримышечного введения (без консерванта) по

0,5 мл (одна прививочная доза) в ампуле.

По 10 ампул с инструкцией по применению и скарификатором ампульным в коробке из картона.

При упаковке ампул, имеющих кольцо излома или точку для вскрытия, скарификатор ампульный не вкладывают.

Условия хранения. При температуре от 2 до 8°C в соответствии с СанПиН 3.3686-21. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия транспортирования. При температуре от 2 до 8 °С в соответствии с СанПиН 3.3686-21. Не замораживать.

Срок годности. 18 месяцев. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска. Для лечебно-профилактических учреждений.

Владелец регистрационного удостоверения.

АО «НПО «Микроген».

Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, стр. 2.

Производитель.

АО «НПО «Микроген».

Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, стр. 2, тел. (495)710- 37-87, факс (495)783-88-04, e-mail: info@microgen.ru.

Адрес производства:

Россия, 450014, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Новороссийская, д. 105, тел. (347) 229-92-01.

Организация, принимающая претензии потребителей.

АО «НПО «Микроген».

Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, стр. 2, тел. (495)710- 37-87, факс (495)783-88-04, e-mail: info@microgen.ru.

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ИНФАНРИКС" /INFANRIX"**

(Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная адсорбированная жидкая)

Регистрационный номер: ЛП-N (000112)-(РГ-RU).

Торговое наименование: Инфанрикс* (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная адсорбированная жидкая) / Infanrix".

Группировочное наименование: вакцина для профилактики дифтерии, коклюша (бесклеточная) и столбняка.

Лекарственная форма: суспензия для внутримышечного введения.

СОСТАВ

1 доза (0,5 мл) вакцины содержит:

Наименование компонентов.	Количество в одной дозе (0,5 мл)
Действующие вещества	
Анатоксин дифтерийный ¹	Не менее 30 МЕ
Анатоксин столбнячный ²	Не менее 40 МЕ
Анатоксин коклюшный (АК).	25 мкг
Гемагглютинин филаментозный (ФГА)	25 мкг
Пертактин (ПРН) (белок наружной мембраны 69 кДа).	8 мкг
Вспомогательные вещества.	
Натрия хлорид.	4,5 мг
Алюминия гидроксид ³	0,5 мг
Вода для инъекций.	до 0,5 мл

¹Содержание дифтерийного анатоксина 25 Lf (флокулирующих единиц)

²Содержание столбнячного анатоксина 10 Lf (флокулирующих единиц)

³В пересчете на алюминий.

ОПИСАНИЕ

Суспензия беловатого цвета, разделяющаяся при отстаивании на бесцветную прозрачную жидкость и белый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании.

ХАРАКТЕРИСТИКА

Инфанрикс" (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная адсорбированная жидкая) (далее - Инфанрикс") содержит анатоксин дифтерийный, анатоксин столбнячный и три очищенных коклюшных антигена (анатоксин коклюшный (АК), гемагглютинин филаментозный (ФГА) и пертактин (ПРН) (белок наружной мембраны с молекулярной массой 69 кДа)), адсорбированные на алюминия гидроксиде.

Вакцина не содержит консервантов.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

МИБП-вакцина.

Код АТХ: 107А352.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Иммунный ответ на первичную иммунизацию вакциной Инфанрикс"

Через 1 месяц после трехдозового курса первичной вакцинации, проведенного в первые 6 месяцев жизни, более чем у 99% иммунизированных вакциной Инфанрикс" титры антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам составляют более 0,1 МЕ/мл. Антитела к коклюшным антигенам (АК, ФГА и ПРН) при ревакцинации вырабатываются более чем у 95% привитых.

Иммунный ответ на ревакцинацию вакциной Инфанрикс"

После ревакцинации вакциной Инфанрикс" на втором году жизни (13-24 месяцев) у всех первично иммунизированных детей титры антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам составляют более 0,1 МЕ/мл.

Иммунный ответ на коклюшные антигены при ревакцинации достигается более чем у 96% детей.

Защитная эффективность вакцины Инфанрикс" в отношении коклюша

Защитная эффективность вакцины Инфанрикс" в отношении типичного коклюша, как его определяет ВОЗ (не менее 21 дня судорожного кашля и подтверждение диагноза лабораторными данными), была продемонстрирована в следующих исследованиях - в проспективном слепом исследовании бытовых контактов, проведенном в Германии (схема вакцинации 3-4-5 месяцев), согласно данным о вторичных контактах в семьях, где наблюдали случаи типичного коклюша, защитная эффективность - вакцины соста-

вила 88,7% Защитная эффективность в отношении лабораторно подтвержденного легко протекающего коклюша составила 73% (14 или более дней кашля любого типа) и 67% (7 или более дней кашля любого типа);

- в исследовании, проведенном в Италии (схема вакцинации 2-4-6 месяцев), эффективность составила 84%. В случае, когда в расчет включали клинически более легкие случаи коклюша, эффективность вакцины Инфанрикс" составила 71% (более 7 дней любого кашля) и 73% (более 14 дней любого кашля).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Первичная вакцинация и ревакцинация детей в возрасте от 2 месяцев до 7 лет против дифтерии, столбняка и коклюша.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Известная гиперчувствительность к любому компоненту вакцины Инфанрикс", а также в случае, если у пациента возникали симптомы гиперчувствительности после предыдущего введения вакцины Инфанрикс", или вакцины для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (цельноклеточной), или вакцины для профилактики дифтерии и/или столбняка; энцефалопатия неясной этиологии, развившаяся в течение 7 дней после предыдущего введения вакцины, содержащей коклюшный компонент. В этом случае курс вакцинации следует продолжать дифтерийно-столбнячной вакциной;

- острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводятся через 2-4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и других нетяжелых инфекционных заболеваниях прививки проводят сразу после нормализации температуры;

- возраст старше 7 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Вакцина Инфанрикс" не предназначена для взрослых. Данные о применении во время беременности и лактации у человека, а также результаты репродуктивных исследований у животных отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Рекомендуемое место введения вакцины Инфанрикс" - средняя треть переднелатеральной поверхности бедра. Вакцину следует вводить глубоко внутримышечно, чередуя стороны при последующих инъекциях.

Не вводить вакцину внутривенно или внутрикожно.

Перед введением вакцину хорошо встряхивают до получения однородной гомогенной суспензии беловатого цвета и визуально проверяют на отсутствие механических включений и/или изменение внешнего вида. В случае их обнаружения вакцину не используют.

Неиспользованный препарат и отходы от его использования должны быть уничтожены в соответствии с требованиями, принятыми в Российской Федерации.

Схемы вакцинации

Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл.

Курс первичной вакцинации состоит из 3 доз вакцины, вводимых согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации в 3-4,5-6 месяцев.

Ревакцинация

Ревакцинацию проводят в 18 месяцев жизни.

В случае нарушения графика курса вакцинации последующий интервал между введением очередной дозы вакцины Инфанрикс" не изменяется и составляет 1,5 месяца. Ревакцинацию проводят через 12 месяцев после введения третьей дозы курса первичной вакцинации. Вторую ревакцинацию вакциной Инфанрикс" следует проводить детям в возрасте 6 лет, ранее получившим четыре дозы вакцины.

Во всех случаях нарушения графика вакцинации врач должен руководствоваться Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные, полученные при проведении клинических исследований

Представленный ниже профиль безопасности основан на данных, полученных более чем у 11400 участников клинических исследований.

При введении ревакцинирующей дозы вакцины Инфанрикс в 18

месяцев регистрировалась более высокая частота местных реакций и лихорадки.

У детей, прошедших курс вакцинации бесклеточной коклюшной вакциной, наблюдается большая вероятность развития отека в месте инъекции после введения ревакцинирующей дозы вакцины "Инфанрикс" по сравнению с детьми, прошедшими курс вакцинации цельноклеточной вакциной. Эти реакции разрешаются самостоятельно, и их продолжительность составляет в среднем 4 дня. При проведении повторных ревакцинаций, не предусмотренных календарем, вероятность развития местных нежелательных явлений выше при повторной ревакцинации в возрасте 4-6 лет.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: лимфаденопатия¹.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: потеря аппетита².

Нарушения психики

Очень часто: раздражительность.

Часто: беспокойство², необычный плач.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ ИММУНОФЕРМЕНТНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ДИФТЕРИЙНОМУ ЭКЗОТОКСИНУ

Марданлы С.Г.^{1,2}, Самосадова П.В.¹, Токмакова Ж.А.¹

¹АО «ЭКОлаб», Электрогорск, Россия;

²ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», Орехово-Зуево, Россия

Аннотация. Сохранение потенциальной угрозы вспышек дифтерии делает необходимым систематический контроль уровня иммунитета населения к дифтерийному экзотоксину и, следовательно, актуальной разработку средств лабораторной оценки этого уровня. Специалистами АО «ЭКОлаб» разработаны новые диагностические тесты на основе иммуноферментного анализа и реакции пассивной гемагглютинации. Исследуется диагностическая эффективность новых тест-систем.

Ключевые слова: дифтерийный экзотоксин; уровень иммунитета; лабораторная диагностика

Для цитирования: Марданлы С.Г., Самосадова П.В., Токмакова Ж.А. Дополнительная оценка диагностической эффективности новой иммуноферментной тест-системы для выявления антител к дифтерийному экзотоксину. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация.* 2023. № 4. С.12-15.
DOI: <https://doi.org/10.51620/2687-1521-2023-4-16-12-15>

Для корреспонденции: Марданлы Сейфадин Гашимович, д.м.н., проф., профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», Президент АО «ЭКОлаб», 142611, Московская область, г. Орехово-Зуево, ул. Зелёная 22, e-mail: ekolab-president@mail.ru.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование финансировалось АО «ЭКОлаб».

ADDITIONAL EVALUATION OF THE DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS OF THE NEW ENZYME IMMUNOASSAY SYSTEM FOR THE DETECTION OF ANTIBODIES TO DIPHTHERIA EXOTOXIN

Mardanly S.G.^{1,2}, Samosadova P.V.¹, Tokmakova Zh.A.¹

¹JSC «EKOLAB», 142530, Moscow region, Elektrogorsk, St. Budyonnogo, 1

²GGTU, Moscow Region, Orekhovo-Zuevo, Zeleny St. 22

Annotation. *The preservation of the potential threat of diphtheria outbreaks makes it necessary to systematically monitor the level of immunity of the population to diphtheria exotoxin and, therefore, the development of laboratory assessment tools for this level is relevant. Specialists of ECOLab JSC have developed new diagnostic tests based on enzyme immunoassay and passive hemagglutination reaction. The diagnostic effectiveness of new test systems is being investigated.*

Key words: *diphtheria exotoxin; immunity level; laboratory diagnostics*

For citation: Mardarly S.G., Samosadova P.V., Tokmakova Zh.A. Additional evaluation of the diagnostic effectiveness of the new enzyme immunoassay system for the detection of antibodies to diphtheria exotoxin. *Izvestya GGTU. Medicine, pharmacy.* 2023. № 4. P. 12-15.

DOI: <https://doi.org/10.51620/2687-1521-2023-4-16-12-15>

For correspondence: Seyfaddin Gashimovich Mardarly, Doctor of Medical Sciences, Prof., Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Disciplines «State Humanitarian University of Technology», President of JSC «EKOLab», 142611, Moscow region, Orekhovo-Zuevo, St. Zelenaya 22, e-mail: ekolabpresident@mail.ru.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study was funded by JSC «EKOLab».

Mardarly S.G., <https://orcid.org/0000-0003-3650-2363>

Дифтерия, ставшая управляемой инфекцией после открытия в 1923 г. дифтерийного анатоксина и начала иммунизации им детей, тем не менее не перестала быть потенциальной угрозой здоровью при отказе от практики обязательной вакцинации против нее.

Наглядным примером этого можно считать динамику заболеваемости дифтерией в СССР и РФ в конце XX и начале XXI века. Снижение доли вакцинированных детей до 70 % к 1986 году привело в начале 90-х годов к резкому росту заболеваемости – на пике эпидемии в 1994 году было зарегистрировано 40 тысяч случаев болезни и более тысячи смертей от нее при том, что заболеваемость дифтерией в 1975 году составляла всего 50 случаев. Вернуться к таким показателям удалось лишь к первым годам XXI века [1]. И хотя анализ состояния противодифтерийного антитоксического иммунитета населения России в 2010-2016 годах по данным серомониторинга 83 субъектов Российской Федерации позволяет оценивать уровень специфической защиты населения от дифтерии как высокий, опасность повторения описанной выше ситуации вовсе не исчезла [2].

По этой причине сохраняется необходимость как вакцинации детей, предусмотренной Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н [3], так и систематического мониторинга уровня антител к дифтерийному экзотоксину у

населения Российской Федерации, рекомендуемого методическими указаниями Роспотребнадзора [4]. Соответственно, сохраняется актуальность разработки и внедрения в практику клинической лабораторной диагностики новых тест-систем, обеспечивающих эффективную оценку этого уровня.

Опыт разработки и производства широкого круга наборов реагентов для клинической лабораторной диагностики инфекционной и неинфекционной патологии, накопленный АО «ЭКОлаб» [5], позволил разработать такую систему – «ИФА-Дифтерия-IgG». Ее предварительная оценка [6] показала высокую чувствительность и специфичность, не уступающую импортным аналогам.

Настоящая работа посвящена дополнительному исследованию диагностической эффективности этой тест-системы.

Поскольку в соответствии с методическими указаниями и рекомендациями Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора [7, 8] принятым в Российской Федерации методом оценки напряженности индивидуального и коллективного иммунитета к дифтерийной инфекции среди детей и взрослых является реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), в АО «ЭКОлаб» разработана также тест-система «Дифтерия РПГА», экспериментальная серия которой была также испытана одновременно с испытаниями ИФТС «ИФА-Дифтерия-IgG».

Материалы и методы. Исследования проведены с серией Э01 ИФТС «ИФА-Дифтерия-IgG», приготовленной 16.10.2023, а также с серией Э01 набора «Дифтерия РПГА», приготовленной также 16.10.2023. В качестве референс-набора была использована ИФТС «Anti-Diphtheria Toxoid ELISA (IgG)» производства фирмы Euroimmun (Германия), серия E220426AQ от 25.04.2023.

Были исследованы 164 образца сыворотки крови, полученных из лаборатории компании INVITRO [г. Москва, Диагностический центр (Каширская)], и 114 образцов плазмы крови человека, полученных из Павлово-посадской станции переливания крови (СПК).

Оценка корреляции результатов исследования, полученных с использованием указанных тест-систем выполнена по величинам коэффициентов корреляции, которые рассчитывались в программе Excel.

Результаты исследования. Испытания были начаты с оценки коэффициентов показателей содержания антитоксина при исследовании образцов сыворотки крови новыми тест-системами и тест-системой сравнения. С этой целью были испытаны 33 образца сыворотки. Полученные при этом результаты представлены в таблице 1.

Т а б л и ц а 1

Результаты оценки содержания антител (антитоксина) к дифтерийному экзотоксину при использовании тест-систем ИФА-Дифтерия-IgG, Anti-Diphtheria Toxoid ELISA и Дифтерия РПГА

№	Результаты исследования с использованием тест-системы...				
	ИФА-Дифтерия-IgG		Anti-Diphtheria Toxoid ELISA		Дифтерия РПГА, титр антител
	ОП, ед. опт. плотности	Концентрация антител, МЕ/мл	ОП, ед. опт. плотности	Концентрация антител, МЕ/мл	
1.	1,868	0,98	1,789	1,3	>1280
2.	1,157	0,58	1,223	0,69	>1280
3.	0,135	0,04	0,047	<0,01	0
4.	1,206	0,61	1,259	0,71	>1280
5.	2,195	1,5	2,014	1,9	>1280
6.	0,7	0,33	0,909	0,47	640
7.	0,941	0,46	0,95	0,499	>1280
8.	0,481	0,2	0,36	0,096	160
9.	0,693	0,32	0,73	0,348	640
10.	0,681	0,31	0,677	0,31	640
11.	0,991	0,49	1,203	0,67	>1280
12.	0,198	0,06	0,415	0,13	160
13.	0,901	0,44	0,842	0,425	1280
14.	0,754	0,36	1,096	0,6	>1280
15.	0,588	0,26	0,677	0,31	320
16.	0,662	0,3	0,687	0,31	320
17.	0,257	0,08	0,24	0,061	0
18.	1,524	0,79	0,849	0,43	1280
19.	0,601	0,27	0,572	0,24	320
20.	0,906	0,44	0,565	0,23	640
21.	0,655	0,3	0,53	0,21	1280
22.	0,593	0,26	1,078	0,59	1280
23.	0,859	0,41	0,639	0,285	1280
24.	0,533	0,23	0,394	0,116	0
25.	0,267	0,09	0,318	0,084	320
26.	1,486	0,77	1,05	0,569	>1280
27.	1,976	1,13	1,659	0,989	>1280
28.	2,279	1,65	1,568	0,93	>1280
29.	0,636	0,29	0,415	0,13	640
30.	0,294	0,09	0,352	0,09	160
31.	1,091	0,54	1,01	0,54	1280
32.	0,772	0,37	0,677	0,31	640
33.	0,885	0,43	0,76	0,368	640

Коэффициент корреляции значений ОП образцов, полученных с использованием сопоставляемых ИФТС, составил 0,90; коэффициент корреляции значений МЕ/мл образцов, полученных с использованием сопоставляемых ИФТС, составил 0,86; коэффициент корреляции значений титров, полученных с использованием набора «Дифтерия РПГА», и ОП образцов, полученных с использованием ИФТС «AntiDiphtheria Toxoid ELISA», составил 0,78.

Столь высокие значения коэффициентов корреляции позволили провести последующие испытания новой ИФТС без параллельного исследования образцов с использованием референсного набора реагентов.

Вначале были исследованы 131 образец сыворотки крови, полученной от пациентов, проходивших плановое обследование (мужчины и женщины в возрасте от 23 до 68 лет). В таблице 2 приведены результаты этого исследования.

Как следует из представленных данных (Табл. 2), среди обследованных не было ни одного человека с практически полным отсутствием антитоксина в крови (<0,01 МЕ/мл), т.е. требующих первичной вакцинации.

Более того, наличие поствакцинального иммунитета разной сте-

Таблица 2

Уровни содержания антител к дифтерийному экзотоксину в сыворотке крови

№ группы	Число образцов	% от общего числа	Пол		Средний возраст, лет	Содержание антитоксина, МЕ/мл
			М	Ж		
1	13	9,9	1	12	58	0,01-0,099
2	91	69,5	18	73	47	≥0,1
3	27	20,6	5	22	44	>1,0

пени показано у большинства (более 90 %) обследованных, хотя-долговременная поствакцинальная защита выявлена только у пятой части всего обследованного контингента.

Достоверных зависимостей уровня антитоксической защиты от пола и возраста обследованных не выявлено, хотя можно говорить о тенденции снижения этого уровня с возрастом.

Далее были исследованы 114 образцов плазмы крови человека.

Распределение этих образцов по концентрации антитоксина было примерно таким же, как и в описанном выше случае, т.е. были выявлены те же три группы – первая (12 образцов или 10,5 % от их об-

шего числа) с низким содержанием антитоксина (0,01-0,099 МЕ/мл), вторая (91 образец или 79,8 % от общего числа) с содержанием антитоксина, обеспечивающим наличие поствакцинальной защиты ($\geq 0,1$ МЕ/мл) и третья (11 образцов или почти 10 %) с высоким содержанием антитоксина ($> 1,0$ МЕ/мл), обеспечивающим долговременную поствакцинальную защиту. И, так же как в первом случае, не было выявлено ни одного образца, практически не содержащего антитоксин.

Объединение в общий массив всех 278 исследованных образцов практически не изменило указанных соотношений.

Заключение. Дополнительные испытания подтвердили высокую диагностическую эффективность ИФТС «ИФА-Дифтерия-IgG» и набора «Дифтерия РПГА», не уступающую эффективности референс-набора «AntiDiphtheria Toxoid ELISA», и показали возможность использования ИФТС «ИФА-Дифтерия-IgG» для мониторинга уровня поствакцинального иммунитета к дифтерийному экзотоксину.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дифтерия: забыта, но не побеждена. <https://naked-science.ru/article/column/difteriya-zabyta-no-ne-pobezhdena>
2. Максимова Н.М., Якимова Т.Н., Маркина С.С. и др. Дифтерия в России в 21 веке // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 96. № 5. С. 4-15.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».
4. 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 / М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2011. 19 с.
5. Марданлы С. Г., Симонов В. В., Авдонина А. С. Производство наборов реагентов для клинической лабораторной диагностики иммунохимическими методами / Орехово-Зуево: Редакционно-издательский отдел ГГТУ. 2017. 207 с.
6. Шершнева Н.Н., Колесников П.С., Самосадова П.В., Мишуткина Я.В., Марданлы С.Г. Актуальность серологического мониторинга антитоксического иммунитета к дифтерии // Поликлиника. 2022. № 4. С. 47-50.
7. Методические рекомендации МР 3 .1 .2.0105— 15. Серологические методы диагностики и мониторинга дифтерийной инфекции: Методические рекомендации / М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2016. 16 с.
8. Методические указания 4.2.3065-13. Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции: Методические указания / М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2013. 63 с.

Самосадова П.В.¹, Ханина М.А.², Басов А.А.^{3,4}, Жернов Ю.В.^{3,4},
Высочанская С.О.^{3,4}

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОЙ ИММУНОФЕРМЕНТНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ДИФТЕРИЙНОМУ ЭКЗОТОКСИНУ

¹ АО «ЭКОлаб», 142530, г. Электрогорск, Россия;

² ГОУВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» (ГОУ ВО МО «ГГТУ»), 142611, г. Орехово-Зуево, Россия;

³ ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Россия

Сохранение потенциальной угрозы вспышек дифтерии делает необходимым систематический контроль уровня иммунитета населения к дифтерийному экзотоксину и, следовательно, актуальной разработку средств лабораторной оценки этого уровня. В КДЦ ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского исследована диагностическая эффективность новой иммуноферментной тест-системы для оценки концентрации иммуноглобулинов класса G к дифтерийному экзотоксину, разработанной специалистами АО «ЭКОлаб».

Ключевые слова: дифтерийный экзотоксин; уровень иммунитета; лабораторная диагностика

Для цитирования: Самосадова П.В., Ханина М.А., Басов А.А., Жернов Ю.В., Высочанская С.О. Опыт использования новой иммуноферментной тест-системы для выявления антител к дифтерийному экзотоксину. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29 (2): 90-93.

DOI: doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-2-90-93

Для корреспонденции: Самосадова Полина Викторовна, микробиолог НПО ТОРЧ, РИФ, АО «Эколаб», e-mail: simagina.polya@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.03.2024

Принята к печати 08.04.2024

Опубликовано 15.06.2024

*Samosadova P.V.¹, Khanina M.A.², Basov A.A.^{3,4}, Zhernov Yu.V.^{3,4},
Vysochanskaya S.O.^{3,4}*

EXPERIENCE IN USING A NEW ENZYME IMMUNOASSAY
SYSTEM TO DETECT ANTIBODIES TO DIPHTHERIA
EXOTOXIN

¹JSC "EKOLab", 142530, Elektrogorsk, Russia;

²State educational institution of higher education of the Moscow region «State Humanitarian University of Technology» (GGTU), 142611, Orekhovo-Zuyevo, Russia;

³G. N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 125212, Moscow, Russia;

⁴Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119048, Moscow, Russia

The preservation of the potential threat of diphtheria outbreaks makes it necessary to systematically monitor the level of immunity of the population to diphtheria exotoxin and, therefore, the development of laboratory assessment tools for this level is relevant. The diagnostic effectiveness of a new enzyme immunoassay system for assessing the concentration of class G immunoglobulins to diphtheria exotoxin was investigated at the Gabrichevsky Moscow State Medical University, developed by the specialists of JSC "ECOLab".

Key words: diphtheria exotoxin; immunity level; laboratory diagnostics

For citation: Samosadova P.V., Khanina M.A., Basov A.A., Zhernov Yu.V., Vysochanskaya S.O. Experience in using a new enzyme immunoassay system to detect antibodies to diphtheria exotoxin. *Epidemiologiya I infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29 (2): 90-93 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-2-90-93>

For correspondence: Polina V. Samosadova, microbiologist NPO TORCH, RIF, JSC Ecolab, e-mail: simagina.polya@yandex.ru

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interests.*

Information about authors:

Samosadova P.V., <https://orcid.org/0000-0003-0033-6754>;

Khanina M.A., <https://orcid.org/0000-0002-9705-1490>;

Basov A.A., <https://orcid.org/0000-0003-4167-3124>;

Zhernov Yu.V., <https://orcid.org/0000-0001-8734-5527>;

Vysochanskaya S.O., <https://orcid.org/0000-0002-1180-0690>.

Received 19.04.2024

Accepted 30.05.2024

Published 15.06.2024

Дифтерия, ставшая управляемой инфекцией после открытия в 1923 г. дифтерийного анатоксина и начала иммунизации им детей, тем не менее вполне может стать потенциальной угрозой здоровью детей и взрослых при отказе от практики обязательной вакцинации против нее. Вакцинация обеспечивает коллективный иммунитет и за-

щищает даже тех, кто по состоянию здоровья не может быть привит.

Важно помнить, что дифтерия может иметь серьезные последствия, включая развитие осложнений, таких как паралич, инфекция сердца и смерть. Поэтому соблюдение графика вакцинации и приверженность обязательному характеру прививок являются ключевыми мерами в борьбе с этим заболеванием. Врачи и общественные организации призывают не пренебрегать вакцинацией, так как это способствует сохранению здоровья и благополучия общества в целом.

В связи с этим постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 8 февраля 2023 г. N 2 "О проведении иммунизации населения Российской Федерации против дифтерийной инфекции" [1] рекомендовано начать прививочную кампанию против дифтерии, которая должна будет охватить не менее 95% граждан во всех возрастных группах.

Одним из необходимых элементов этой кампании должно быть обследование населения на предмет уровня в крови иммуноглобулинов класса G (IgG) к дифтерийному экзотоксину, т.е. мониторинг состояния специфического иммунитета населения к этой инфекции, рекомендованный соответствующими методическими указаниями Роспотребнадзора [2].

Поскольку организация мониторинга состояния специфического иммунитета населения к дифтерии предполагает использование больших объемов соответствующих средств лабораторной диагностики, необходимо учитывать, как экономические аспекты (стоимость соответствующих диагностических тестов), так и реальную возможность обеспечения ими клинических лабораторий, в частности практическую невозможность использования для этих целей продукции ЕС и США. Очевидно, что в таких условиях наиболее адекватным вариантом решения задачи может быть использование продукции отечественных производителей.

Специалистами АО «ЭКОлаб» на основе опыта разработки и производства широкого круга наборов реагентов для клинической лабораторной диагностики инфекционной и неинфекционной патологии [3], разработана иммуноферментная тест-система (ИФТС)

«ИФА-Дифтерия-IgG», позволяющая количественно оценивать содержание в крови IgG к дифтерийному экзотоксину. Ее предварительная оценка [4, 5] показала высокую чувствительность и специфичность, не уступающую импортным аналогам.

Возможности использования указанной тест-системы при организации мониторинга состояния специфического иммунитета населе-

ния к дифтерии были оценены специалистами КДЦ ФБУН МНИИ-ЭМ им. Г.Н.Габричевского при проведении соответствующих плановых исследованиях.

Материалы и методы. Были использованы 200 образцов сыворотки крови, которые хранились в музее КДЦ ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского после предварительного планового исследования с использованием ИФТС «Anti-Diphtheria Toxoid ELISA (IgG)» производства фирмы Euroimmun AG (Германия), серия e211220az от 20.12.2021.

В этих образцах оценивались титры и концентрация (в МЕ/мл) IgG к дифтерийному экзотоксину с использованием набора «Диагностикум дифтерийный – РПГА», производства ООО «БиоХолд», Россия, серия В51-90623 от 06.2023 г. и тест-системы «ИФА- Дифтерия- IgG», серия Э01 от 16.10.2023.

Оценка корреляции результатов исследования, полученных с использованием указанных тест-систем, выполнена по величинам коэффициентов корреляции, которые рассчитывались в программе Excel.

Результаты исследования. Из 200 исследованных образцов их оценки по наличию и содержанию IgG к дифтерийному анти-токсину по результатам ИФА и РПГА не совпала только в шести случаях (см. табл. 1) – один образец, оцененный как положительный в ИФТС АО «ЭКОлаб» и в РПГА, был оценен как отрицательный в ИФТС ИФТС «Евроиммун», пять образцов, оцененные в обеих ИФТС как положительные, в РПГА получили отрицательную оценку. При этом коэффициент корреляции значений концентрации IgG, полученных при использовании обеих ИФТС, составил 0,92, а коэффициенты корреляции значений концентрации IgG и титров антител, полученных при исследовании образцов в РПГА, составили 0,89 для тест-системы АО «ЭКОлаб и 0,87 для тест-системы «Евроиммун», что можно считать свидетельством высокой диагностической эффективности новой тест-системы, не уступающей по этому показателю использованной референс-системе.

Немногочисленные расхождения в оценках, полученных в ИФА и РПГА, предположительно, связаны с более высокой чувствительностью ИФА, но для более обоснованного заключения приведенных данных, очевидно, недостаточно.

Неизбежные даже при таких высоких значениях коэффициента корреляции различия в оценках отдельных образцов дали и некоторые различия в их распределении исследованных образцов по группам напряженности специфического иммунитета, представленных в табл. 2.

Таблица 1

Образцы, получившие несовпадающие оценки В ИФА и РПГА

Содержание антител (МЕ/мл) при оценке в ИФТС		Титры антител в РПГА	Итоговая оценка		
«ЭКОлаб»	«Евроиммун»		в ИФА с использованием ИФТС		в РПГА
			«ЭКОлаб»	«Евроиммун»	
0,05	0,046	<1:10	+	+	-
0,13	0,088	1:10	+	-	+
0,42	0,345	<1:10	+	+	-
0,439	0,374	<1:10	+	+	-
0,439	0,374	<1:10	+	+	-
0,85	0,90	<1:10	+	+	-

Таблица 2

Распределение исследованных образцов по концентрации IgG к дифтерийному анти毒素у

Тест-система	Число образцов с концентрацией IgG (МЕ/мл) – абсолютное число (%)				
	<0,010	0,010-0,099	0,100-0,999	1,0-2,00	> 2,00
Эколаб	17 (8,5)	18 (9)	129 (64,5)	29 (14,5)	7 (3,5)
Евроимм	16 (8)	11 (5,5)	133 (66,5)	38 (19)	2 (1)

В соответствии с принятой классификацией уровней специфического иммунитета при концентрации IgG больше 0,01 МЕ/мл иммунитет у обследованного отсутствует и требуется первичная вакцинация или ревакцинация в зависимости от анамнеза, серологический контроль через 4-8 недель; при концентрации IgG в диапазоне 0,01–0,099 МЕ/мл у обследованного имеется неопределенная поствакцинальная защита и ему рекомендуется ревакцинация, при концентрации IgG в диапазоне 0,1-0,999 МЕ/мл у обследованного имеется поствакцинальная защита, и ему рекомендуется ревакцинация или серологический мониторинг через 5 лет; при концентрации IgG в диапазоне 1,0-2,0 МЕ/мл у обследованного имеется долговременная поствакцинальная защита, и ему рекомендуется провести ревакцинацию или серологический мониторинг через 7 лет; при концентрации IgG больше 2,0 МЕ/мл у обследованного имеется долговременная поствакцинальная защита, ему рекомендуется провести ревакцинацию или серологический мониторинг через 10 лет.

Приведенные в табл. 2 распределения практически не отличаются от распределений уровней специфического иммунитета к дифтерии, показанные в наших предыдущих исследованиях [4, 5], т.е. подтверждают

его практическое отсутствие у 10-20 % населения РФ и, соответственно, обоснованность мер, предусмотренных Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 8 февраля 2023 г. N 2.

Заключение. Дополнительные испытания подтвердили высокую диагностическую эффективность ИФТС «ИФА-Дифтерия-IgG», не уступающую эффективности референс-набора «Anti-Diphtheria Toxoid ELISA», и показали возможность использования ИФТС «ИФА-Дифтерия-IgG» для мониторинга уровня поствакцинального иммунитета к дифтерийному экзотоксину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 8 февраля 2023 г. N 2 "О проведении иммунизации населения Российской Федерации против дифтерийной инфекции". <https://base.garant.ru/406505659/>
2. 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. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011.
3. Марданлы С. Г., Симонов В. В., Авдонина А. С. Производство наборов реагентов для клинической лабораторной диагностики иммунохимическими методами. Орехово-Зуево: Редакционно-издательский отдел ГГТУ, 2017.
4. Шершнева Н.Н., Колесников П.С., Самосадова П.В., Мишуткина Я.В., Марданлы С.Г. Актуальность серологического мониторинга анитоксического иммунитета к дифтерии. *Поликлиника*. 2022; 4: 47-50.
5. Марданлы С.Г., Самосадова П.В., Токмакова Ж.А. Дополнительная оценка диагностической эффективности новой иммуноферментной тест-системы для выявления антител к дифтерийному экзотоксину. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. 2023; 4: 12-15. DOI: <https://doi.org/10.51620/2687-1521-2023-4-16-12-15>

REFERENCES

1. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated February 8, 2023 No. 2 "On immunization of the population of the Russian Federation against diphtheria infection." <https://base.garant.ru/406505659/> (in Russian)
2. Organization and conduct of serological monitoring of the state of collective immunity to infections controlled by means of specific prevention (diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, rubella, mumps, polio, hepatitis B): Guidelines. M.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2011. (in Russian)
3. Mardanly S. G., Simonov V. V., Avdonina A. S. Production of reagent kits for clinical laboratory diagnostics using immunochemical methods. Orekhovo-Zuevo: Redaktsionno-izdatel'skiy otdel GGTU, 2017. (in Russian)
4. Shershneva N.N., Kolesnikov P.S., Samosadova P.V., Mishutkina Y.V., Mardanly S.G. Relevance of serological monitoring of antitoxic immunity to diphtheria. *Poliklinika*. 2022; 4: 47-50. (in Russian)
5. Mardanly S.G., Samosadova P.V., Tokmakova Zh.A. Additional assessment of the diagnostic effectiveness of a new enzymelinked immunosorbent test system for the detection of antibodies to diphtheria exotoxin. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya*. 2023; 4: 12-15. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.51620/2687-1521-2023-4-16-12-15>

ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Изложенная в пособии информация предназначена исключительно для образовательных целей и не может быть использована в качестве альтернативы инструкциям по применению препаратов, клиническим протоколам и действующим нормативно-правовым документам. Информация может подвергаться обновлениям. Авторы не несут ответственности за использование и трактовку изложенных в пособии данных третьими сторонами. Упоминание международных и торговых наименований препаратов приведено исключительно в образовательных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

**КОКЛЮШ, ДИФТЕРИЯ, СТОЛБНЯК:
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
И ВАКЦИНАЦИЯ
УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

Подписано в печать 07.10.2024.
Формат 60×84/16. Усл.печ. л. 4,25.
Тираж 200 экз.

Отпечатано в Типография:
Т8 Издательские Технологии
109316, Москва,
Волгоградский проспект, 42, кор. 5

Акционерное общество "ЭКОлаб"
142530, Московская область,
г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1.

Электрогорск-2024