

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

4 августа 2017 года, 92-й год

№ 31, 2017, 92, 417-435

<http://www.who.int/wer>

Вакцины против дифтерии: документ по позиции ВОЗ – август 2017

Введение

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в рамках широкомасштабных программ иммунизации. Они обобщают основную информацию о болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно использования вакцин в глобальном контексте.

Документы по позиции ВОЗ рассматриваются международными экспертами и сотрудниками ВОЗ, а затем анализируются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). Методология GRADE была использована для систематической оценки качества имеющихся данных. Процесс принятия решений СКГЭ отражен в таблице «рекомендованных данных»¹. Описание процесса разработки документов по позиции относительно вакцины можно найти на сайте http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Эти документы предназначены для использования, в основном, сотрудниками национальных служб здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Они также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, консультативных групп, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Этот документ заменяет предыдущий документ по позиции ВОЗ по вакцинам против дифтерии, опубликованный в 2006 году². Он включает последние данные по дифтерии и предоставляет пересмотренные рекомендации относительно оптимального числа доз вакцины и времени их введения. В связи с широким использованием комбинированных вакцин даются рекомендации по уточнению календарей прививок в отношении разных антигенов, включенных в программы плановой иммунизации детей^{3,4}. Рекомендации, касающиеся бустерных доз вакцины против дифтерии в поздние периоды жизни реципиента, также обновлены. Рекомендации по использованию вакцин против дифтерии обсуждались членами СКГЭ в апреле 2017 года⁵; с данными, представленными на этом обсуждении, можно ознакомиться на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations_background_docs/en/.

¹ Руководство по разработке основанных на доказательствах рекомендаций относительно вакцин.

http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, доступно с января 2017.

² См. № 3, 2006, стр.21-32.

³ См. № 6, 2017, стр.53-76.

⁴ См. № 35, 2015, стр.433-460.

⁵ См. № 22, 2017, стр.301-320.

Общие данные

Эпидемиология

Исторически дифтерия является одним из наиболее опасных инфекционных заболеваний в глобальном контексте, вызывая опустошительные эпидемии, поражающие в основном детей. Во время больших эпидемий дифтерии в Европе и Соединенных Штатах Америки (США) в 1880 году показатели летальности при респираторной дифтерии достигали 50% в некоторых территориях. Показатели летальности в Европе снизились до приблизительно 15% во время Первой мировой войны в основном в результате широко используемого лечения антитоксической противодифтерийной сывороткой (ДАТ). Эпидемии дифтерии также вызывали значительные негативные последствия в Европе во время Второй мировой войны, вызвав около 1 миллиона случаев заболевания и 50 000 смертельных исходов в 1943 году. Вакцины, основанные на дифтерийном анатоксине, появились в конце 1940-х годов в Европе и Северной Америке и продемонстрировали возможность снижения числа вспышек среди вакцинированных групп населения. В 1970-х годах, до того когда эти вакцины стали широко доступными и активно применялись, по оценкам, 1 миллион случаев заболевания дифтерией, включая 50 000 – 60 000 смертельных исходов, наблюдались ежегодно в странах с низкими и средними доходами населения^{6,7}.

После создания Расширенной программы иммунизации (РПИ) в 1974 году, в которую вакцина против дифтерии была включена как вакцина РПИ, заболеваемость дифтерией значительно снизилась в глобальном контексте. Общее число зарегистрированных случаев дифтерии снизилось более чем на 90% в течение 1980-2000 гг.^{8,9,10}

Наиболее крупная вспышка дифтерии за последнее время была в Российской Федерации и республиках бывшего Советского Союза в 1990-х годах. Более чем 157 000 случаев заболевания и 5000 смертельных исходов было зарегистрировано в течение 1990-1998 гг.¹¹

Дифтерия остается значительной проблемой здравоохранения в странах с низким охватом плановой вакцинацией. Ежегодное число регистрируемых случаев дифтерии (лабораторно или клинически подтвержденных или эпидемиологически связанных) остается относительно стабильным в течение последних 11 лет. Согласно самым последним расчетам, 86% детей в мире получает рекомендуемые 3 дозы вакцины, содержащей дифтерийный компонент, в рамках реализации календаря прививок для младенцев, при 14% детей, либо не вакцинированных, либо недопривитых. Существуют группы непривитых детей во всех странах¹². Показатели летальности, превышающие 10%,

⁶ Walsh JA and Warren KS. Selective primary health care: an interim strategy for disease control in developing countries. N Engl J Med. 1979;301(18):967–974.

⁷ Tiwari TSP and Wharton M. Chapter 19: Diphtheria Toxoid. In Plotkin's Vaccines, 2017;Seventh Edition:261–275.

⁸ Review of the Epidemiology of Diphtheria- 2000-2016. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

⁹ WHO. Diphtheria reported cases. Доступно на http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencediphtheria.html, доступно с апреля 2017.

¹⁰ WHO/UNICEF. Joint Reporting Form. Доступно на http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/reporting/en/, доступно с апреля 2017.

¹¹ Dittmann S et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons learned. J Infect Dis. 2000;181(1):S10-S22.

¹² World Health Organization. Immunization coverage fact sheet. Доступно на <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>, доступно с июня 2017.

регистрировались в странах, где нет в наличии ДАТ¹³. В регионах с умеренным климатом большинство случаев заболевания наблюдается в течение холодного периода, тогда как в странах с более теплым климатом передача инфекции происходит в течение всего года.

В период с 2011 по 2015 г. в Индии ежегодно регистрировалось наибольшее число случаев заболевания с общим числом за этот 5-летний период в 18 350 случаев, затем следовали Индонезия (3203 случая) и Мадагаскар (1633 случая). Регион Юго-Восточной Азии был источником 55-99% всех зарегистрированных случаев дифтерии ежегодно в течение этого периода времени. Анализ данных далее показал значительный недоучет случаев и сообщений о них в ВОЗ, особенно из Африканского и Восточно-Средиземноморского регионов. Действительное бремя болезни поэтому, вероятно, значительно, чем сообщается об этом.

Недавно сделанный обзор об эпидемиологии дифтерии показал, что, согласно случаям с наличием информации о возрасте заболевшего, повозрастное распространение случаев смещается, и большинство случаев наблюдается среди подростков и взрослых, отражая тем самым снижение заболеваемости среди детей в результате повышения охвата вакцинацией. В странах с высокой заболеваемостью (≥ 10 случаев в год в течение ≥ 3 лет в период 2000-2015 гг.) 40% заболевших было в возрасте >15 лет, тогда как в странах с низкой заболеваемостью (<10 случаев в год в течение ≥ 3 лет в период 2000-2015 гг.) 66% случаев наблюдалось среди лиц в возрасте >15 лет. Среди случаев с известным прививочным статусом большинство случаев наблюдалось среди непривитых лиц, и меньшая доля – среди недопривитых лиц, и лишь несколько заболевших получили ≥ 5 доз вакцины⁸.

После внедрения первичных серий вакцинации против дифтерии среди детей, где дифтерия является эндемичной, были описаны 2 эпидемиологические стадии. В первой стадии заболеваемость смещается от преимущественно дошкольного возраста к большей доле случаев среди детей школьного возраста. Во второй стадии случаи, прежде всего, наблюдаются среди подростков и взрослых молодого возраста старше 15 лет¹⁴. Инфекция среди младенцев в возрасте младше 6 месяцев наблюдается редко из-за наличия материнских антител. В период до внедрения вакцинации не наблюдалось гендерного различия в заболеваемости. Однако более высокая заболеваемость среди женщин была зарегистрирована во время нескольких вспышек дифтерии среди взрослых в 1940-х годах, и преобладание случаев среди лиц женского пола наблюдалось также в Российской Федерации и других странах бывшего Советского Союза в 1990-х годах. Этот гендерный дисбаланс может отражать меньшую восприимчивость среди мужчин, вакцинированных во время прохождения службы в армии, и/или более высоким показателем получения травм среди мужчин, которые в результате получили комбинированную дифтерийно-столбнячную вакцину⁷.

Борьба с дифтерией основана на первичной профилактике заболевания путем обеспечения высокого коллективного иммунитета путем вакцинации и вторичной профилактике распространения инфекции путем быстрого расследования тесных контактов для обеспечения незамедлительного лечения инфицированных лиц.

¹³ Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition, Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book – Diphtheria. Доступно на <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>, доступно с июня 2017.

¹⁴ Galazka A. The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine Era. J Infect Dis. 2000;181(Suppl 1):52–59.

Возбудитель

Corynebacterium относится к грамположительным аэробным бактериям. Существуют разные виды *Corynebacterium*. Дифтерию вызывает *Corynebacterium diphtheriae*, формирующая факультативные анаэробные штаммы, которые существуют в виде 4-х биотипов (*gravis*, *mitis*, *belfanti* и *intermedius*). Четыре биотипа слегка различаются в культуре относительно морфологических и биохимических параметров, но не обладают стойкими различиями в отношении пораженности и тяжести заболевания, вызываемого разными типами⁷.

Наиболее важным вирулентным фактором *C. diphtheriae* является дифтерийный токсин, ее экзотоксин. Он кодирован хорошо сохраняющим последовательность геном *tox* β-коринебактериофага, который располагается в кольцевой бактериальной хромосоме. Экзотоксин состоит из 2-х фрагментов: А и В. Последующее присоединение обусловлено нетоксичным фрагментом В, и происходит пенетрация клетки хозяина высоко токсичным фрагментом А, что приводит к нарушению синтеза белка и гибели клетки. Вне клетки хозяина экзотоксин относительно неактивен. Кроме бактериального экзотоксина, такие компоненты клеточной оболочки, как О- и К-антигены, важны в отношении патогенеза заболевания.

В-коринебактериофаг может инфицировать нетоксичные штаммы 2-х других видов *Corynebacterium* – *C. ulcerans* и *C. pseudotuberculosis*, что приводит к продуцированию дифтерийного токсина и трансформации в токсигенный штамм⁷. Оба вида являются зоонозными возбудителями, передача от человека человеку не зафиксирована. Человек является естественным хозяином для *C. diphtheriae*, хотя этот микроорганизм изредка изолируется от крупного рогатого скота¹⁵ и лошадей¹⁶.

Заболевание

Передача *C. diphtheriae* от человека человеку происходит воздушно-капельным путем и при тесном физическом контакте. Передача также может происходить через контагиозные пораженные дифтерией участки кожи, как это продемонстрировано в некоторых тропических территориях и при наличии плохих санитарно-гигиенических условий. Кожная дифтерия более часто встречается в условиях жаркого климата, перенаселенности и плохих санитарно-гигиенических условиях⁷. *C. diphtheriae* размножается на поверхности слизистой оболочки, но может также проявиться и в качестве кожной формы. Дифтерия с поражением уха, влажной, конъюнктивы глаза и кожи составляет приблизительно 2% всех случаев заболевания⁷. Заболеваемость и смертность от токсигенной *C. diphtheriae* обусловлена дифтерийным токсином. Передача нетоксигенной *C. diphtheriae* восприимчивым лицам часто приводит к возникновению клинически легкого заболевания или транзиторному бессимптомному фарингеальному носительству.

Инфекция может проявляться в виде респираторной или кожной дифтерии и в редких случаях в виде системной дифтерии. Респираторная дифтерия обычно наблюдается через 2-5 дней (в диапазоне от 1 до 10 дней) инкубационного периода. В зависимости от локализации респираторная инфекция может быть дифтерией носа, зева или гортани, или какой-либо комбинацией из перечисленных. Дифтерия зева является наиболее распространенной формой заболевания. Начало заболевания обычно относительно медленное и характеризуется субфебрильной температурой тела и экссудативным фарингитом вначале с прогрессированием симптоматики через 2-3 дня. В классических

¹⁵ Dhanashekar R et al. Milk-borne infections. An analysis of their potential effect on the milk industry. *Germes*. 2012;2:101–109.

¹⁶ Leggett BA et al. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated from a wound in a horse. *Vet Rec*. 2010;166:656–657.

случаях экссудат преобразуется в фибринозную пленку, которая постепенно формируется в носу, зеве, на миндалинах и в гортани. Фибринозная пленка обычно асимметрична, серо-белого цвета и плотно спаяна с тканями. Попытки снять пленку приводят к местному кровотечению. Пленка может распространяться в полость носа и гортань, вызывая обструкцию дыхательного пути, что вызывает необходимость осуществления трахеотомии в условиях оказания скорой медицинской помощи. Передние шейные лимфоузлы заметно увеличиваются, и у некоторых пациентов развиваются значительное воспаление и отек окружающих тканей (появляется так называемая бычья шея), при этом наблюдается повышенная смертность⁷.

Абсорбция дифтерийного токсина в кровеносное русло приводит к токсическому поражению таких органов, как сердце, почки и периферическая нервная система. Уровень абсорбции токсина при респираторной форме в большой степени зависит от локализации поражения, степени поражения слизистой и продолжительности периода заболевания в отсутствии терапии.

Диагноз

Клинический диагноз дифтерии обычно базируется на наличии пленочного фибринозного фарингита. Хотя лабораторное обследование в отношении подозрительных случаев рекомендовано для подтверждения случаев, лечение должно начинаться незамедлительно до ожидания лабораторных данных. Материал для выделения чистой культуры возбудителя должен быть получен с помощью мазков с края пораженных участков слизистой, помещен в соответствующую среду для транспортировки (среду Эймса или Стюарта в пакетах со льдом; или в виде сухих мазков в двуокиси кремния) с последующим незамедлительным посевом культуры в кровяной агар и среду, содержащую теллур, например, среду Тинсдала. Подозрительные колонии могут быть протестированы на продуцирование токсина, используя усовершенствованный тест иммунопреципитации для выявления токсина; этот стандартный анализ требует для его проведения от 24 до 48 часов. Позитивный результат посева материала в отношении продуцирующей токсин *C. diphtheriae* подтверждает диагноз. Ген дифтерийного токсина (*tox*) может быть выявлен непосредственно в изолятах *C. diphtheriae*, используя методику полимеразной цепной реакции (ПЦР)⁷. Однако в некоторых случаях наличие гена *tox* не подтверждает продуцирование токсина; позитивные результаты ПЦР должны поэтому быть подтверждены тестом иммунопреципитации⁷.

Лечение

Внутривенное или внутримышечное введение лошадиной АПДС (поликлональные антитела класса IgG) высокоэффективно, и это является «золотым стандартом» в отношении лечения дифтерии. Дифтерийный токсин, который уже проник в клетки хозяина, не подвергается воздействию АПДС. Поэтому для того, чтобы снизить летальность и возможность развития осложнений, необходимо введение АПДС как можно раньше после начала заболевания, предпочтительно внутривенно в тяжелых случаях¹⁷.

Полная терапевтическая доза должна вводиться одномоментно. Рекомендуемая доза колеблется от 20 000 до 100 000 единиц, при этом наибольшая доза рекомендуется для лиц с обширными локальными поражениями и с более продолжительным интервалом от начала заболевания до начала лечения; для детей и взрослых доза одинаковая. Могут

¹⁷ World Health Organization. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries. Geneva, 2000. Доступно на http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42335/1/WHO_FCH_CAH_00.1.pdf, доступно с июля 2017.

наблюдаться побочные проявления в виде анафилаксии¹⁸. Доступность АПДС ограничена в глобальном контексте, поскольку большинство производителей прекратили выпуск препарата, и случаи отсутствия в наличии или задержки поставок АПДС недавно были отмечены в Европе и других территориях.

Новые подходы относительно пассивной иммунизации включают разработку моноклональных антител к дифтерийному токсину и разработку рекомбинантных модифицированных рецепторных молекул дифтерийного токсина для связывания дифтерийного токсина. Эффективность моноклональных антител была продемонстрирована на преклинических моделях, но клинические разработки потребуют еще несколько лет¹⁹.

Антибиотики (пенициллин или эритромицин) элиминируют бактерии и продуцирование токсина, предотвращают дальнейшую передачу инфекции здоровым лицам и ограничивают носительство, которое может продолжаться даже после клинического выздоровления больного. Лечение должно продолжаться 2 недели⁷.

Забота о дыхательных путях является критической для пациентов с угрожающими трудностями при дыхании или наличием пленок в гортани. Мероприятия в отношении предотвращения риска возникновения внезапной асфиксии включают трахеотомию или механическое удаление трахеобронхиальных фибриновых пленок и/или интубацию, использование аппарата искусственного дыхания и экстракорпоральную оксигенацию пленки (ЕСМО), если это возможно. Пациенты также должны постоянно находиться под наблюдением в отношении возможного развития кардиологических осложнений⁷.

Постконтактная профилактика

Для восприимчивых лиц, находившихся в непосредственном контакте с больным дифтерией, настоятельно рекомендуется активная иммунизация вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин. Должен быть взят мазок у контактирующих для посева в культуру клеток с целью выявления *C.diphtheriae*, и назначен семидневный курс лечения пенициллином или эритромицином. АПДС для постконтактной профилактики не рекомендуется, так как польза от этого весьма ограниченная⁷. При вспышках дифтерии данные о вакцинации всех контактируемых лиц должны быть рассмотрены. Невакцинированные контакты должны получить полный курс вакцинации, а недовакцинированные лица получить число доз, необходимых для завершения их серии вакцинации.

Естественно приобретенный иммунитет

Иммунитет в отношении заболевания зависит, главным образом, от наличия противодифтерийных антитоксических антител класса IgG. Клеточный иммунитет может также играть определенную роль. В целом наблюдается хорошая корреляция между клинической защитой и уровнем противодифтерийных антитоксических антител, независимо от того, появились эти антитела в результате вакцинации или заболевания. Концентрация антител в 0.01 МЕ/мл, определяемая методом нейтрализации токсина, рассматривается в качестве минимального требуемого для защиты уровня. Уровни антител в 0.1 МЕ/мл или выше означают наличие полной защиты, а уровни в 1.0 МЕ/мл

¹⁸ World Health Organization. Model Formulary 2008. Доступно на <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>, доступно с июня 2017.

¹⁹ World Health Organization. Diphtheria anti-toxin (DAT) supply issues: brief review and proposition. SAGE meeting, 2017. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/3_Diphtheria_anti_toxin.pdf?ua=1, доступно с июня 2017.

или выше ассоциируются с долгосрочной защитой от дифтерии²⁰. Редко дифтерия регистрировалась среди лиц с более высокими, чем защитные, уровнями антител.

Иногда защитный иммунитет не формируется после выздоровления от заболевания. Поэтому лица, перенесшие дифтерию, должны получить полный курс вакцинации дифтерийным анатоксином в процессе выздоровления²¹.

Трансплацентарные материнские антитела создают пассивный иммунитет для новорожденных на несколько первых месяцев их жизни²¹.

Вакцины против дифтерии

Вакцины, содержащие противодифтерийный анатоксин, являются препаратами, наиболее долго используемыми на сегодняшний день. Первые подходы по активной иммунизации против дифтерии базировались на комбинации токсина и антитоксической сыворотки. Такие вакцины широко использовались в США в 1914 году. В 1923 году дифтерийный анатоксин (вакцина) был разработан путем дезинтоксикации дифтерийного токсина формальдегидом. В 1926 году был разработан более иммуногенный дифтерийный анатоксин, адсорбированный на гидроксиде алюминия. В 1940-х годах дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин и коклюшный антиген были объединены в виде коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС), широко используемой в мире⁷.

Характеристика вакцин, их содержание, дозировка, введение и хранение

Вакцины против дифтерии содержат инактивированный токсин (анатоксин), адсорбированный на адьюванте (обычно гидроксиде алюминия или фосфате алюминия). Многодозовые флаконы, содержащие добавленный консервант, и однодозовые флаконы, не имеющие консерванта, поставляются рядом производителей. Концентрация анатоксина выражается в единицах флоккуляции (Lf) и установлена, как количество анатоксина, которое флоккулирует одну единицу антитоксина международного стандарта. Специфическая активность анатоксина измеряется в международных единицах (МЕ), определяемых провокационным тестом на морских свинках или серологически на морских свинках или мышах²⁰. Согласно рекомендациям ВОЗ²², специфическая активность вакцины против дифтерии, которая используется для иммунизации детей в возрасте до 6 лет, должна быть не ниже 30 МЕ на дозу. Дифтерийно-столбнячная вакцина (АДС-М с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина) и такая же дифтерийно-столбнячная вакцина в комбинации с бесклеточной коклюшной вакциной (АБКДС-М) лицензированы для применения в возрасте от 5-ти лет и 3-х лет соответственно. Это уменьшение специфической активности дифтерийного анатоксина минимизирует реактогенность в месте введения вакцины, но все еще достаточно для стимулирования иммунного ответа в виде антител среди детей более старшего возраста и взрослых.

В настоящее время для использования среди детей дифтерийный анатоксин имеется почти исключительно в виде комбинации со столбнячным анатоксином и коклюшным антигеном (АКДС). Коклюшный компонент определяется, как цельноклеточный (цК) или

²⁰ World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines (adsorbed). WHO Technical Report Series No. 980, Annex 4. 2014;66:211-270. Доступно на http://www.who.int/biologicals/vaccines/Diphtheria_Recommendations_TRS_980_Annex_4.pdf?ua=1, доступно с мая 2017.

²¹ World Health Organization. Scheifele DW and Ochnio JJ. Immunological basis for vaccination series. Diphtheria Update 2009. Доступно на http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44094/1/9789241597869_eng.pdf, доступно с апреля 2017.

²² Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of DT-based combined vaccines. WHO Technical Report Series No. 980, Annex 6. 2014.335–406. Доступно на http://who.int/biologicals/vaccines/Combined_Vaccines_TRS_980_Annex_6.pdf?ua=1, доступно с июня 2017.

бесклеточный (бК) (АцКДС и АбКДС) в зависимости от того, включены ли в вакцину убитые коклюшные антигены или один, или более хорошо очищенные коклюшные антигены. АцКДС или АбКДС могут также быть в комбинации с другими вакцинными антигенами, такими как поверхностный антиген гепатита В, и конъюгированной вакциной против гемофильной инфекции типа b (пентавакцина), и с инаktivированной полиомиелитной вакциной (ИПВ) (гекса-вакцина). Для плановой иммунизации младенцев эти комбинации вакцин лицензированы для использования в виде 3-дозовых серий вакцинации, начиная как можно ранее после достижения ребенком 6-недельного возраста с минимальным интервалом между дозами в 4 недели, и введения в зависимости от препарата бустерной дозы в возрасте 15-18 месяцев²³. В мировой практике используется широкий перечень календарей прививок, часть из которых включает более 7 доз вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин.

Большинство вакцин, содержащих дифтерийный анатоксин, вводится только внутримышечно в дозе 0.5 мл.

Эти вакцины должны храниться при температуре 2-8°C. В случае их замораживания они не должны применяться.

Иммуногенность, действенность и эффективность

Хотя данные дают право полагать, что высокие уровни материнских антител влияют на иммунный ответ младенца, приводя к более слабому иммунному ответу после первых 2-х доз вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин, у большинства младенцев формируются защитные уровни антител после завершения 3-дозовой первичной серии прививок. После первичной серии прививок вакциной, содержащей АКДС, 94-100% детей имеют уровни антител >0.01 МЕ/мл²¹. Рандомизированное испытание с контролем вакцины АцКДС-Hib, используемой в режиме 3-дозовой первичной серии, начатой в возрасте 6-8 недель, продемонстрировало, что серозащита (≥ 0.1 МЕ/мл) была получена среди 93.9-100% младенцев²⁴.

Рандомизированное испытание с контролем сравнивало иммуногенность жидкой комбинации вакцины, содержащей дифтерийно-столбнячный анатоксин, 5-компонентной бесклеточной коклюшной вакцины, ИПВ и Hib с вакциной АбКДС-ИПВ/ Hib, вводимой в возрасте 3, 5 и 12 месяцев. В результате уровни серозащиты в отношении дифтерийного анатоксина (≥ 0.1 МЕ/мл) были 95.1% (95% ДИ: 92.1-97.2%) и 90.3% (95% ДИ: 86.7-93.2%) соответственно²⁵.

Когда сравнивали иммунные ответы в виде антител, индуцированных комбинированными вакцинами АКДС-ГепВ-Hib (включая АцКДС и АбКДС-вакцины) с уровнями, полученными при отдельном введении АКДС-ГепВ и Hib-вакцин, не наблюдалось значительной разницы (RR 0.91; 95% ДИ: 0.59-1.38)²⁶. Аналогичные серологические ответы получены после проведения 3-дозовых первичных серий вакцинации среди

²³ World Health Organization. List of prequalified vaccines. Доступно на https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/, доступно с июля 2016.

²⁴ Cherian T et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae type B vaccine given in combination with DTwP at 6, 10 and 14 weeks of age. Indian Pediatr. 2002;39(5):427-436.

²⁵ Vesikari T et al. Randomized, Controlled, Multicenter Study of the Immunogenicity and Safety of a Fully Liquid Combination Diphtheria-Tetanus Toxoid-Five-Component Acellular Pertussis (DTaP5), Inactivated Poliovirus (IPV), and Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccine Compared with a DTaP3-IPV/Hib Vaccine Administered at 3, 5, and 12 Months of Age. Clin Vaccine Immunol. 2013;20(10):1647-1653.

²⁶ Bar On ES et al. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB) (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; Issue 4. Art. No.: CD005530.

взрослых в возрасте старше 18 лет²⁷. Не удается найти данных о продолжительности защитного иммунитета после проведения 3-дозовой первичной серии вакцинации среди взрослых.

Хотя рандомизированные клинические испытания с контролем не проводились с целью оценки действенности дифтерийного анатоксина, существуют согласующиеся данные обсервационных исследований о том, что иммунизация дифтерийным анатоксином является эффективной в отношении клинической респираторной дифтерии.

Профилактическое применение жаропонижающих средств приводит к статистически значимому снижению ответа в виде антител, хотя систематический анализ показал, что уровни антител были выше защитного порога у лиц, получивших жаропонижающие средства²⁸.

Большинство данных об эффективности получается в случаях возникновения вспышек заболевания. В течение эпидемии 1940-1941 гг. в Галифаксе, Канада²⁹, месячная заболеваемость дифтерией среди вакцинированных (большинство получило 3 первичных дозы вакцины) упала до 24.5 на 100 000 населения, около одной седьмой уровня среди невакцинированных детей за тот же период (168.9 на 100 000 населения). В Соединенном Королевстве³⁰ в 1943 году показатель заболеваемости клинической респираторной дифтерией среди непривитых лиц был в 3.5 раза выше, чем среди лиц, иммунизированных вакциной против дифтерии, а смертность была выше в 25 раз. При вспышке в Техасе, США, в 1970 году³¹ только двое из 205 полностью вакцинированных учащихся начальной школы (получивших ≥ 3 доз вакцины) заболело; риск возникновения дифтерии с появлением симптомов заболевания был в 30 раз выше среди непривитых детей и в 11.5 раз выше среди недопривитых, по сравнению с полностью вакцинированными. В течение 1981-1982 гг. в Йемене³² защитная эффективность дифтерийного анатоксина, которая оценивалась методом случай-контроль, была 87% среди тех, кто получил ≥ 3 дозы вакцины.

Наиболее современные данные об эффективности вакцины получены в период эпидемии в 1990-х годах из стран бывшего Советского Союза. Эти данные дают право полагать, что влияющими на эпидемию факторами были накопление восприимчивых лиц как среди взрослых, так и среди детей, и социальные факторы, такие, например, как большое число мигрантов. Проблемы, связанные с качеством вакцины, поставками вакцины или доступностью провайдеров услуг по вакцинации, не влияли в значительной степени на развитие эпидемии³³. Исследования случай-контроль показали, что 3 дозы вакцины или более дифтерийного анатоксина индуцировали 95.5% (95% ДИ: 92.1-97.4%) защитную эффективность среди детей в возрасте младше 15 лет. Защита увеличивалась до 98.4% (95% ДИ: 96.5-99.3%) в случае введения ≥ 5 доз вакцины. Результаты, полученные из

²⁷ Myers MG et al. Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoids: reaction rates and immunogenicity in older children and adults. JAMA.1982;248:2478–2480.

²⁸ Das R et al. The Effect of Prophylactic Antipyretic Administration on Post-Vaccination Adverse Reactions and Antibody Response in Children: A Systematic Review. Ploes One. 2014. Доступно на <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106629>, доступно с июля 2017.

²⁹ Wheeler SM et al. Epidemiological observations in the Halifax epidemic. Am J Public Health. 1942;32:947–956.

³⁰ Stuart G. A note on diphtheria incidence in certain European countries. Br Med J. 1945;2:613–615.

³¹ Miller LW et al. Diphtheria immunization: effect on carriers and the control of outbreaks. Am J Dis Child. 1972;123:197–199.

³² Jones EE et al. Diphtheria: a possible foodborne outbreak in Hodeida, Yemen Arab Republic. Bull World Health Organ. 1985;63:287–293.

³³ Markina SS et al. Diphtheria in the Russian Federation in the 1990s. J Infect Dis. 2000;181(Suppl. 1):S27-S34.

Украины в 1992 году³⁴, дают право предполагать, что эффективность ≥ 3 доз вакцины была 98.2% (95% ДИ: 90.3-99.9%), тогда как данные Российской Федерации 1993 года³⁵ показали, что эффективность ≥ 3 доз была 96.9% (95% ДИ: 94.3-98.4%), повышаясь до 99.0% в случае получения ≥ 5 доз вакцины (95% ДИ: 97.7-99.6%).

Систематический анализ данных демонстрирует, что 2 первичные дозы вакцины приводят к существенно более низким титрам анатоксина, чем 3 дозы первичной серии. Однако это различие не сохраняется в течение второго года жизни и после бустерной вакцинации, и, похоже, это не влияет на клиническую защиту. Анализ также нашел, что бустерная вакцинация в течение второго года жизни после проведения 2-дозовой или 3-дозовой первичных серий вакцинации существенно повышает титры анитоксина³⁶. Относительно влияния продолжительности интервала между дозами данные дают право полагать, что использование ускоренного календаря (2,3,4 месяца; 3,4,5 месяцев; 2,4,6 месяцев) приводит к 2 раза меньшим титрам антител, когда оценка проводилась после 3-ей дозы или в течение второго года жизни, по сравнению с использованием более продолжительного календаря (с интервалом около 6 месяцев между второй и третьей дозами)³⁶. Интервал в 6 месяцев между 2-й первичной дозой и третьей дозой (2п+1) приводит к более продолжительной защите, чем 3 дозы, введенные с месячным интервалом (3п+0)²¹. Однако целью ранней иммунизации младенцев 3-мя дозами вакцины, содержащей АКДС, с интервалами в 4-8 недель, является обеспечение ранней защиты от коклюша, так как возникновение тяжелого заболевания и смертность от коклюша почти полностью лимитируется первыми неделями и месяцами жизни⁴.

Вакцинация привела к значительному снижению заболеваемости дифтерией в глобальном контексте и обеспечению коллективной защиты. Считается, что охват вакцинацией на уровне 80-85% должен поддерживаться на популяционном уровне, чтобы сохранять коллективную защиту/защиту сообществ населения и понизить опасность возникновения вспышек⁷. Поскольку у неиммунных лиц, проживающих среди полностью вакцинированного населения, может возникнуть респираторная дифтерия, каждое лицо должно быть адекватно защищено путем его вакцинации.

Продолжительность защиты и требования бустерной вакцинации детей

При отсутствии естественного бустерного эффекта иммунитет после 3-дозовой вакцинации, как демонстрируют данные, со временем ослабевает^{7,8}. Поэтому необходимы бустерные дозы для обеспечения продолжающейся защиты. Однако остаются неясными оптимальное число необходимых бустерных доз и интервалы между ними. Системный анализ показал, что имеются лишь ограниченные данные относительно продолжительности эффективной защиты и/или иммуногенности 3-дозовой первичной серии и 3-х бустерных доз, вводимых до достижения зрелого возраста³⁷. Данные относительно серозащиты, полученные в результате проведения 2-х больших

³⁴ Chen RT et al. Ukraine, 1992: first assessment of diphtheria vaccine effectiveness during the recent resurgence of diphtheria in the former Soviet Union. J Infect Dis. 2000;181(Suppl.1):178-183.

³⁵ Bisgard KM et al. Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: a case-control study in Russia. J Infect Dis. 2000;181(Suppl.1):184-187.

³⁶ World Health Organization. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Report_D_T_140812.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

³⁷ World Health Organization. Diphtheria vaccine. Review of evidence on vaccine effectiveness and immunogenicity to assess the duration of protection ≥ 10 years after the last booster dose. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/2_Review_Diphtheria_results_April2017_final_clean.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

репрезентативных популяционных исследований в Нидерландах³⁸ с использованием 3-дозовой первичной серии прививок плюс серия из 3-х бустерных доз до достижения подросткового возраста, показали, что такая схема приводит к очень высокой серопревалентности выше базисного уровня защиты (≥ 0.01 МЕ/мл) до достижения исследуемыми 39-летнего возраста, а потенциально и в дальнейшем. Первые 4 дозы имели специфическую активность >60 МЕ, тогда как последние 2 дозы >5 МЕ. Серопревалентность в 94.6% (95% ДИ: 87.3-100%) в отношении защиты была в возрастной группе 35-39 лет. Серопревалентность в 37.8% (95% ДИ: 22.2-53.5%) выше порога полной защиты (0.1 МЕ/мл) наблюдалась в возрастной группе 35-39 лет. Принимая во внимание небольшое число зарегистрированных случаев дифтерии в Нидерландах и высокий охват вакцинацией в последние годы, можно предположить, что был небольшой шанс подвергнуться инфицированию, что имело бы естественный бустерный эффект. Поэтому наблюдаемые высокие уровни защитного иммунитета, по всей вероятности, обусловлены использованием 6-дозового календаря вакцинации в стране. Эти данные демонстрируют, что после применения 3-х доз первичной серии и 3-х бустерных доз введение бустерных доз через десятилетие в среднем возрасте может не понадобиться³⁹.

Среди женщин (22), получивших полную серию из 3-х доз вакцины, содержащей АКДС, в Португалии в детстве и, по крайней мере, одну бустерную дозу, было выявлено, что ни одна из них не была восприимчива в течение 25 лет после получения последней дозы. Все получившие, по крайней мере, 6 доз (17) имели уровни антител в отношении дифтерии, превышающие уровень полной защиты в течение 38 лет после получения последней дозы⁴⁰. Перекрестное исследование серопревалентности в одном штате США смоделировало период полужизни в отношении специфического для дифтерии иммунитета (>0.01 МЕ/мл) в течение 27 лет (95% ДИ: 18-51 год)⁴¹. Данные Соединенного Королевства демонстрируют хорошие уровни антител у лиц в возрасте 16-34 лет в 2009 году, большинство из которых получило в настоящее время рекомендуемые 5 доз дифтерийного анатоксина, последняя вводилась в подростковом возрасте (средняя геометрическая концентрация 0.15 МЕ/мл)⁴². Аналогично данные из Сингапура демонстрируют 96% серопревалентность в отношении дифтерии среди лиц в возрасте от 6 до 40 лет и старше⁴³.

Серологические исследования демонстрируют, что в некоторых условиях высокая прослойка взрослых восприимчива в отношении дифтерии. Однако различные календари детской иммунизации, бустерная иммунизация во время службы в армии, влияние естественной подверженности воздействию токсигенной *C. diphtheriae*, а также различия в серологических методах, осложняют сравнение таких международных данных.

Безопасность вакцин

Дифтерийный анатоксин является одной из наиболее безопасных из имеющихся вакцин. Тяжелые реакции редки, и на сегодняшний день не было описано анафилактических

³⁸ Swart EM et al. Long-Term Protection against Diphtheria in the Netherlands after 50 Years of Vaccination: Results from a Seroepidemiological Study. PLoS ONE 11(2):e0148605.

³⁹ GRADE table. Duration of protection. Grading of scientific evidence: Duration of protection – Доступно на http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria_GRAD_duration.pdf

⁴⁰ Goncalves G et al. Levels of diphtheria and tetanus specific IgG of Portuguese adult women, before and after vaccination with adult type Td. Duration of immunity following vaccination. BMC Public Health. 2007;7:109.

⁴¹ Hammarlund E et al. Durability of Vaccine-Induced Immunity Against Tetanus and Diphtheria Toxins: A Crosssectional Analysis. Clinical Infectious Diseases. 2016;62:1111–1118.

⁴² Wagner K et al. Immunity to tetanus and diphtheria in the UK in 2009. Vaccine. 2012;30:7111–7117.

⁴³ Oh HML et al. Seroprevalence of pertussis, and diphtheria and poliovirus antibodies among healthcare personnel in Singapore. Poster presented at: 10th Healthcare Infection Society International Conference Edinburgh, Scotland, 2016.

реакций, связанных с дифтерийным компонентом вакцин. Однако местные проявления в месте инъекции обычны, хотя регистрируемые уровни широко варьируют (от <10 до >50%). Частота побочных проявлений варьирует в зависимости от таких факторов, как прививочный статус, уровень антител к дифтерии до вакцинации, комбинированные вакцины, включающие дифтерийный анатоксин, и вводимая доза анатоксина. Местные реакции и боль в месте инъекции наблюдаются чаще с возрастанием числа доз, и когда дифтерийный анатоксин вводится в комбинации со столбнячным анатоксином или в комбинации со столбнячным анатоксином и коклюшными антигенами⁴⁴.

Легкие побочные проявления после применения АцКДС при проведении первичной серии вакцинации и в качестве бустерных доз среди младенцев и детей представляют собой местные реакции (50%) и системные реакции, такие как лихорадка >38°C и раздражительность (40-75%), сонливость (33-62%), потеря аппетита (20-35%) и рвота (6-13%). Легкие побочные проявления аналогичные, но реже наблюдаемые, случаются при введении вакцин, содержащих бесклеточные коклюшные антигены, по сравнению с вакцинами, содержащими цельноклеточные коклюшные антигены. Более тяжелые побочные проявления наблюдаются редко и могут представлять собой температуру тела, превышающую 40.5°C (0.3%), фебрильные судороги (8 на 100 000 доз вакцины) или гипотензивно-гипореспонсивные эпизоды (0-291 на 100 000 доз). В процессе проведения первичной иммунизации тяжелые побочные проявления после применения АбКДС те же самые, что и при применении АцКДС, но наблюдаются реже. Судороги, постоянный плач, гипотензивно-гипореспонсивные эпизоды и температура тела, превышающая 40°C, регистрировались редко после применения АцКДС⁴⁵. Не установлено причинно-следственной связи между использованием АцКДС и развитием острой энцефалопатии.

У взрослых местные реакции наблюдаются более часто при введении бустерных доз, содержащих 12 Lf, по сравнению с 5 или 2 Lf дифтерийного анатоксина⁴⁶. Эти наблюдения привели к появлению рекомендации проведения иммунизации лиц в возрасте ≥7 лет дифтерийным анатоксином в уменьшенной дозе (АДС-М). Клинические испытания показали, что АДС и АбКДС сопоставимы в отношении как местной, так и системной реактогенности, когда используются для первичной вакцинации младенцев. Значительные местные реакции наблюдаются у 1-2% реципиентов после бустерной вакцинации АбКДС. Имеющиеся данные дают право полагать, что оба анатоксина, и столбнячный, и дифтерийный, вносят свой вклад в реактогенность АДС-М и АДС⁴⁷.

Особые группы риска

Беременные женщины: Вакцинация во время беременности не обязательно защищает новорожденных от дифтерии, но вакцины, содержащие, помимо дифтерийного анатоксина, коклюшный и столбнячный компоненты, могут использоваться для защиты младенцев от столбняка и коклюша. Все три компонента, вводимые во время беременности, также вызывают бустерный эффект в отношении иммунитета и

⁴⁴ World Health Organization. Safety from randomized controlled trials and observational studies of pertussis vaccines. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/8_Safety_DTP_RCTs_obs_studies_draft.pdf?ua=1, доступно с апреля 2017.

⁴⁵ World Health Organization. Information sheet. Diphtheria, Pertussis, Tetanus Vaccines. Доступно на http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1, доступно с мая 2017.

⁴⁶ O Simonsen et al. Revaccination of adults against diphtheria. I: Responses and reactions to different doses of diphtheria toxoid in 30-70-year-old persons with low serum antitoxin levels. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [C]. 1986;94:213– 218.

⁴⁷ Demicheli V et al. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD002959.

увеличивают длительность защиты тех женщин, которые не получили полный комплект рекомендованных бустерных доз.

Системный анализ⁴⁷ показал, что боль в месте инъекции регистрировалась чаще среди беременных женщин, которые получали АбКДС-М, по сравнению с теми, кто получал плацебо (RR 5.68, 95% ДИ: 1.54-20.94%). Однако другие местные (эритема, уплотнение) и системные (повышение температуры тела, головная боль, общее недомогание, миалгия) реакции в пределах 7 дней после вакцинации были одинаковы в группе реципиентов и группе лиц, получивших плацебо. Регистрируемые местные и системные реакции были, в основном, слабой или средней интенсивности. Ни одно серьезное побочное проявление, наблюдаемое среди матерей и новорожденных, не было связано с вакцинацией. Гестационный возраст, вес при рождении, количество баллов по шкале Апгар и неонатальные осложнения не различались значительно у младенцев, рожденных вакцинированными и невакцинированными матерями. Данные системного анализа дают возможность полагать, что введение АбКДС-М во время второго или третьего триместра беременности, согласно рекомендациям относительно вакцинации против коклюша во время беременности⁴, не ассоциируется с нанесением статистически значимого вреда плоду или новорожденному. Эпизоды, требующие медицинского вмешательства, касающиеся беременных женщин, аналогичны в группах вакцинированных и невакцинированных⁴⁸.

ВИЧ-инфицированные лица: Дети, инфицированные ВИЧ-1, в 70.8% случаев индуцируют защитные титры антител после введения дифтерийного анатоксина в возрасте 6, 10 и 14 недель, по сравнению с 98.5% с детьми ВИЧ-1-негативных ($P < 0.05$). Средне-геометрические титры антител к дифтерии были значительно ниже среди детей ВИЧ-1-инфицированных, чем среди неинфицированных детей. Побочные проявления, ассоциируемые с вакцинацией, были адекватно слабыми у всех детей⁴⁹. Многолинейный регрессивный анализ показал более низкие уровни антител к дифтерии, независимо от интервала между последней бустерной дозой и оценкой уровня антител, у женщин ВИЧ-1-инфицированных, чем у неинфицированных женщин. После бустерной дозы средние уровни антител к дифтерии были выше среди неинфицированных, чем среди ВИЧ-инфицированных женщин⁵⁰.

Одновременное выведение с другими вакцинами

Одновременное введение вакцин, содержащих АбКДС или АцКДС, и других детских вакцин не вызывает интерференции с другими антигенами. Это относится к первичной вакцинации и последующим дозам вакцины.

Одновременное введение вакцин, содержащих дифтерийный анатоксин, и БЦЖ, пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ), ИПВ и оральной полиовакцины (ОПВ), коревой вакцины, комбинированных вакцин против кори и краснухи и против кори, краснухи и паротита, менингококковой конъюгированной вакцины, вакцины против гепатита В, ротавирусной вакцины, вакцины против ветряной оспы и Hib-вакцины безопасно и не приводит к снижению иммуногенности^{51,52}. Вакцина АбКДС-М отдельно

⁴⁸ McMillan M et al. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2017;129:560–573.

⁴⁹ Ryder RW et al. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guérin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr.* 1993;122(5Pt1):697–702.

⁵⁰ Bonetti T et al. Tetanus and diphtheria antibodies and response to a booster dose in Brazilian HIV-1-infected women. *Vaccine.* 2004;22(27–28):3707–3712.

⁵¹ King GE et al. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:394–407.

или в комбинации с ИРВ может вводиться, не вызывая иммунологической интерференции в отношении вводимых антигенов. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека (ВПЧ) могут вводиться одновременно с вакцинами, содержащими дифтерийный анатоксин^{53,54,55}. Взрослым бустерные дозы вакцин с дифтерийным анатоксином могут вводиться одновременно с трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа⁵⁶.

Конъюгированные вакцины, которые содержат дифтерийный анатоксин или перекрестно-реагирующие материалы (CRM) дифтерийного токсина, как протеиновый носитель, могут индуцировать бустерный ответ в отношении дифтерии у лиц, ранее иммунизированных против дифтерии. Исследования на животных продемонстрировали, что протеиновые носители CRM не индуцируют достаточные защитные уровни антител у «наивных» реципиентов. Одновременное введение дифтерийного анатоксина с вакцинами, содержащими протеиновый носитель CRM, похоже, не вызывает негативных последствий относительно иммуногенности ни одной из этих вакцин⁷. Одновременное введение CRM-конъюгированных вакцин может в сущности увеличить иммунный ответ в отношении дифтерии и его постоянство после вакцинации против дифтерии⁵⁷. Например, менингококковые полисахаридные конъюгированные вакцины (с CRM в качестве протеинового носителя), введенные вместе с АДС-М для взрослых, вызывали более высокую средне-геометрическую концентрацию антител к дифтерийному анатоксину (120.0 МЕ/мл против 8.4 МЕ/мл), чем полученную при использовании только АДС-М. Бустерный эффект в отношении дифтерии наблюдался у детей в Соединенном Королевстве после иммунизации CRM-содержащей менингококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-7). Введение CRM-конъюгированных вакцин до введения АбКДС-М может индуцировать значительно более мощный и более постоянный противодифтерийный ответ, чем при введении этих вакцин после АбКДС-М⁵⁸. Вакцинация АбКДС-М до введения ПКВ-13 значительно снижает ответ на 7 из 13 пневмококковых серотипов у взрослых⁵⁹. Это связано с индуцированной носителем антигенной супрессией, т.е. предшествующее наличие антител к протеиновому носителю обладает потенциалом в отношении супрессии последующего иммунного ответа на антиген, конъюгированный на таком же носителе⁶⁰.

⁵² Dolan S et al. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices (prepared for the April 2015 SAGE meeting. Доступно на http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Summary_of_Evidence_3-25-2015.pdf, доступно с апреля 2017.

⁵³ GlaxoSmithKline Biologicals SA Cervarix. Summary of Product Characteristics. Доступно на https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=179, доступно с мая 2017.

⁵⁴ Merck. Gardasil. Summary of Product Characteristics. Доступно на https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=178, доступно с мая 2017.

⁵⁵ Merck. Gardasil 9. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Доступно на http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf, доступно с мая 2017.

⁵⁶ Adacel, package insert. Toronto, Ontario, Canada: Sanofi Pasteur Limited; Доступно на https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=315, доступно с июля 2017.

⁵⁷ Bröker M. Potential protective immunogenicity of tetanus toxoid, diphtheria toxoid and Cross Reacting Material 197 (CRM197) when used as carrier proteins in glycoconjugates. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12:664–667.

⁵⁸ Bröker M et al. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a “neglected valency” – Potential and limitations. *Vaccine*. 2017;35:3286–3294.

⁵⁹ Tashani M et al. Tetanus–diphtheria–pertussis vaccine may suppress the immune response to subsequent immunization with pneumococcal CRM197-conjugate vaccine (coadministered with quadrivalent meningococcal TT-conjugate vaccine): a randomized, controlled trial. *Journal of Travel Medicine*. 2017;24(4). Доступно на <https://doi.org/10.1093/jtm/tax006>, доступно с июля 2017.

⁶⁰ Findlow H and Borrow R. Interactions of conjugate vaccines and co-administered vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016; 12: 226–230.

Экономическая эффективность

Экономическая эффективность дифтерийного анатоксина, введенного в виде комбинации АКДС, была оценена в США. Было рассчитано, что в 1997 году вакцинация предотвратила 276 750 случаев заболевания дифтерией и 27 675 смертельных исходов⁶¹. Было выявлено, что использование АцКДС и АбКДС вызывало экономию затрат в отношении как социальных служб, так и систем медицинского обеспечения. Более того, анализ применения АбКДС в рамках общей практики плановой вакцинации в США в 2001 году показал расчетную прямую экономию в более чем 2 миллиарда ам.долларов и 24 миллиарда ам.долларов в целом в результате предотвращения случаев дифтерии^{7,62}.

Позиция ВОЗ

Все дети в мире должны быть иммунизированы против дифтерии. Недавние вспышки дифтерии в нескольких странах отражают неадекватный охват вакцинацией и продемонстрировали важность устойчивого высокого охвата прививками в рамках программ иммунизации детей. Каждая страна должна стремиться к достижению своевременной полной серии первичной плюс бустерной вакцинации. Неиммунизированные лица подвергаются риску независимо от условий.

Первичная вакцинация младенцев

Дифтерийный анатоксин существует почти исключительно в комбинации с другими антигенами; программы иммунизации должны соизмерять календари прививок в отношении дифтерии, столбняка и коклюша. Для вакцинации младенцев вакцина, содержащая АКДС, часто включает другие антигены, которые должны вводиться в это же время, такие как Нib, ИПВ и гепатит В, для того чтобы сократить число инъекций.

Для первичных 3-дозовых серий рекомендуется вакцина, содержащая дифтерийный анатоксин, с введением первой дозы в возрасте 6 недель. Последующие дозы необходимо вводить с интервалом не менее 4-х недель между дозами. Третья доза первичной серии должна вводиться, если это возможно, в возрасте до 6 месяцев. Если начало или завершение первичной серии задерживается, упущенные дозы должны вводиться при первой же возможности с интервалом не менее 4-х недель между дозами.

Необходимость ранней вакцинации препаратом, содержащим АКДС, в принципе объясняется необходимостью обеспечения быстрой защиты от коклюша, поскольку тяжелое течение заболевания и смертельные исходы при коклюше почти полностью ограничены по времени первыми неделями и месяцами жизни.

Трехдозовая первичная серия является основой для создания пожизненного иммунитета в отношении дифтерии. В связи с исторически низким охватом прививками во многих странах важно предоставлять возможность для получения первичной серии прививок лицам, упустившим получение этих доз вакцины в младенческом возрасте. Все, кто в каком бы возрасте ни оставались непривитыми или недопривитыми, должны получить дозы вакцины для полной их вакцинации.

⁶¹ Ekwueme DU et al. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154(8):797–803.

⁶² Zhou F et al. Economic evaluation of the 7-vaccine routine childhood immunization schedule in the United States, 2001. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(12):1136–1144.

Бустерные дозы

Программы иммунизации должны обеспечить, чтобы 3 бустерные дозы вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин, были введены на протяжении детского и подросткового возраста. Эта серия обеспечит защиту в отрочестве и зрелом возрасте. Бустерные дозы против дифтерии должны вводиться в комбинации со столбнячным анатоксином по следующей схеме: в возрасте 12-23 месяцев, 4-7 лет и 9-15 лет, при этом должна использоваться вакцина, соответствующая возрасту. Учитывая возрастающую в мире продолжительность жизни, остается неопределенным, нужна ли еще бустерная доза позднее для обеспечения пожизненной защиты⁶³.

Национальные календари прививок могут быть подкорректированы в соответствии с возрастными рамками, указанными выше, что позволит программам адаптировать свои календари к местным эпидемиологическим условиям, своевременности введения доз вакцины и другим плановым вмешательствам, а также другим программным вопросам.

С возрастающей в мире массой детей, посещающих школу, чрезвычайно важно нацелить программы иммунизации на детей школьного возраста. Это особенно касается бустерных доз вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин. Вторая доза может вводиться в возрасте поступления в начальную школу, а третья – по завершении начальной школы или в начале обучения в средней школе. Скрининг прививочного статуса при поступлении в школу может быть хорошей возможностью для выявления каких-либо пропущенных прививок и снижения риска возникновения в школе вспышек управляемых инфекций. Подход по иммунизации в школе может сочетаться с другими важными медицинскими вмешательствами среди детей и подростков.

Наверстывающая вакцинация детей в возрасте ≥ 1 года, подростков и взрослых

Необходимо использовать все возможности для полной вакцинации или завершения 3-дозовой серии прививок вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин, тех лиц, которые оказались непривитыми или недопривитыми в младенческом возрасте. Для ранее не иммунизированных детей в возрасте 1-7 лет рекомендуется календарь из 3-х доз с минимальным интервалом между первой и второй дозами в 4 недели и интервалом между второй и третьей дозами не менее 6 месяцев. Использование АДС-М или АбКДС-М рекомендуется в соответствии с календарем первичной иммунизации из 3-х доз для детей более старшего возраста (>7 лет), подростков и взрослых, при этом интервал между первой и второй дозами должен быть минимум в 4 недели, а интервал между второй и третьей дозами – не менее 6 месяцев. Две последующие бустерные дозы вакцинами АДС-М или АбКДС-М необходимы с интервалом не менее 1 года между дозами (см. Вакцины против столбняка: документ по позиции ВОЗ)⁶⁴.

Ответы на бустерную вакцинацию все еще могут быть вызваны после интервала в 25-30 лет; нет необходимости повторять серию первичной вакцинации, если введение бустерных доз было задержано.

Дальнейшее укрепление иммунитета в отношении дифтерии рекомендуется путем использования АДС-М, а не АС, в период беременности для предотвращения столбняка матери и ребенка в контексте пренатального наблюдения, и когда профилактика столбняка необходима при получении травм. Возможности для наверстывающей

⁶³ Evidence to recommendation table. Evidence to recommendation table – Доступно на

http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria_evidence_recommendation_table.pdf

⁶⁴ См. № 6, 2017, стр.53-76.

вакцинации могут включать введение вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин, в сочетании с вакцинацией другими препаратами, такими как ВПЧ для подростков, или в процессе плановой вакцинации при поступлении на воинскую службу, или другие организации с аналогичными требованиями.

Особые группы риска

Вакцины, содержащие дифтерийный анатоксин, могут применяться среди лиц с ослабленным иммунитетом, включая ВИЧ-инфицированных лиц, хотя иммунный ответ может быть хуже, чем среди полностью иммунокомпетентных лиц. Все ВИЧ-инфицированные дети должны быть вакцинированы против дифтерии в соответствии с рекомендациями для вакцинации общего населения. Необходимость в дополнительных бустерных дозах для ВИЧ-инфицированных лиц или лиц с другим врожденным или приобретенным иммунодефицитом не установлена.

Одновременное введение вакцин

Введение первых 3-х доз вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин, вместе с другими детскими вакцинами не вызывает интерференции в отношении ответа на какие-либо другие антигены после первичной или бустерной вакцинации. Все вакцины, которые согласуются с предыдущим прививочным статусом ребенка, могут вводиться во время одного и того же визита в медицинское учреждение. В частности, вакцина, содержащая дифтерийный анатоксин, может вводиться одновременно с БЦЖ, ВПЧ, ИПВ, ОПВ, ПКВ, ротавирусной, коревой, паротитной вакцинами, вакциной против краснухи и менингококковой конъюгированной вакциной. Конъюгированные вакцины на CRM (такие как Hib, пневмококковая и менингококковая вакцины) могут вводиться одновременно или до, но не после введения дифтерийного анатоксина в рамках программы плановой вакцинации.

Когда вводятся 2 вакцины во время одного и того же визита в медицинское учреждение, они должны вводиться в разные конечности. Когда вводятся 3 вакцины, 2 из них могут вводиться в одну и ту же конечность, а 3-я – в другую. Места инъекций в одну и ту же конечность должны находиться на расстоянии друг от друга, по крайней мере, в 2.5 см, что позволит дифференцировать местные реакции. Существуют эффективные методы, рекомендуемые для минимизации боли во время вакцинации⁶⁵.

Медицинские работники

В условиях эпидемии и вспышки медицинские работники могут подвергаться более высокому риску заболевания дифтерией, чем общее население. Поэтому особое внимание необходимо уделять иммунизации медицинских работников, которые могут подвергаться воздействию *C.diphtheriae* в силу выполнения ими профессиональных обязанностей. Все медицинские работники должны быть своевременно иммунизированы в соответствии с их национальным календарем прививок.

Путешественники

Путешественники в целом не составляют группу особого риска в отношении дифтерии, если они не путешествуют в эндемичную страну или территорию, где наблюдается вспышка заболевания. Они должны следовать рекомендациям относительно вакцинации общего населения и убедиться в том, что на время путешествия они получили соответствующую вакцинацию против дифтерии.

⁶⁵ См. № 39, 2015, стр.505-510.

Эпиднадзор

Эффективные национальные системы эпиднадзора и отчетности с анализом данных на районном уровне необходимы во всех странах. Страны должны сообщать о всех данных относительно случаев дифтерии, включая данные их интегрированного эпиднадзора за болезнями и информацию баз данных. Случаи дифтерии, вызванные *C.diphtheriae* (и *C.ulcerans*, где имеются лабораторные возможности) должны сообщаться странами с имеющимися возможностями для лабораторного подтверждения.

Эпидемиологический надзор, обеспечивающий раннее выявление вспышек дифтерии, должен быть во всех странах. Все страны должны иметь доступные лабораторные возможности для надежной идентификации токсигенной *C.diphtheriae*. Лабораторный потенциал должен быть укреплен, где необходимо.

Научные исследования

Неполноценный иммунный статус может наблюдаться среди более старших возрастных групп населения из-за снижения иммунитета, но имеющихся данных недостаточно, для того чтобы предложить рекомендации в глобальном контексте относительно вакцинации против дифтерии в этих группах. Дальнейшие исследования, включая серологические выборочные обследования, необходимы для того, чтобы получить информацию о продолжительности защиты и возможной необходимости в бустерных дозах для лиц более старших возрастных групп населения.

Влияние материнской вакцинации препаратами АСД-М или АбКДС-М на иммунный ответ младенца на конъюгированные вакцины, содержащие дифтерийный анатоксин или CRM, не изучено в достаточной мере.