ЭПИДЕМИЯ ДИФТЕРИИ В ЕВРОПЕ: АКТУАЛЬНОСТЬ И ДЕЙСТВИЯ

ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО

ФОНД МАРСЕЛЯ МЕРЬЕ

ЗАДАЧА 5

СНИЖЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

К 2000 году в Регионе не должно быть местных случаев полиомиелита, дифтерии, столбняка новорожденных, кори, эпидемического паротита и врожденной краснухи. Должно быть достигнуто снижение заболеваемости и уменьшение негативных последствий от других инфекций, включая ВИЧ-инфекцию.

EUR/ICP/EPI 038 Rev.1
04154
ОРИГИНАЛ: АНГЛИЙСКИЙ

ЭПИДЕМИЯ ДИФТЕРИИ В ЕВРОПЕ: АКТУАЛЬНОСТЬ И ДЕЙСТВИЯ

Отчет о совещании ВОЗ

Санкт-Петербург, Российская Федерация
5-7 июля 1993 г.

1994 г.

Задача 5 ЗДВ/ЕРБ ВОЗ

РЕЗЮМЕ

В связи с необходимостью проведения срочных мероприятий для борьбы с эпидемией дифтерии в Российский Федерации и на Украине и для предупреждения ее распространения в другие страны, Фонд Мерье, сотрудничающий центр ВОЗ, и Европейское региональное бюро ВОЗ провели совещание по проблеме дифтерии в Санкт-Петербурге в июле 1993 г.

Когда в сороковых годах нашего столетия была внедрена в практику рутинная иммунизация детей против дифтерии, большинство людей в возрасте старше 10 лет уже имели невосприимчивость к этой инфекции благодаря ранее перенесенному заболеванию. Однако в настояшее время в странах, где в течение многих лет успешно проводилась иммунизация детей, значительная часть взрослых восприимчивы к дифтерии. Это обусловлено рядом причин - ослаблением интенсивности иммунитета после иммунизации в детском возрасте, смертью пожилых людей с естественной невосприимчивостью к инфекции, слабой циркуляцией возбудителя дифтерии для естественной бустер-иммунизации, недостаточным охватом взрослых ревакцинацией. Отсутствие заболеваний дифтерией в таких странах до настоящего времени было связано, по-видимому, с селективным иммунитетом против токсигенных коринебактерий дифтерии у вакцинированных людей, что, в свою очередь привело к прекращению циркуляции токсигенных штаммов. Однако после заноса в популяцию токсигенных штаммов в количестве, достаточном для "возрождения" очагов инфекции, борьба с дифтерией становится очень трудной задачей из-за наличия бессимптомного бактерионосительства даже иммунными лицами и распространения возбудителя воздушно-капельным путем. Решение этой задачи осложняется последними политическими и экономическими изменениями, приведшими к ухудшению снабжения вакциной при одновременном увеличении интенсивности миграции населения.

Данное совещание впервые создало прекрасные условия для совместного обсуждения проблемы ведущими учеными, практическими врачами и организаторами здравоохранения, ответственными за проведение борьбы с этой эпидемией в Европе. Были подробно обсуждены современная ситуация и используемые методы борьбы с эпидемией. Достигнут несомненный прогресс в лабораторных методах идентификации доминирующих клонов возбудителей вспышки. Результаты трех исследований подтвердили эффективность вакцинопрофилактики и показали, что иммуногенность вакцины, холодовая цепь и действующие календари прививок являются в целом удовлетворительными, и что усилия в борьбе с эпидемией следует концентрировать на других направлениях. Участники совещания сформулировали несколько актуальных научно-исследовательских задач и рекомендовали использовать для борьбы с эпидемией хорошо известные меры: достижение высокого уровня охвата прививками лиц из целевых возрастных групп, быстрое выявление и лечение больных дифтерией, оперативное обследование и правильное ведение контактных лиц для предупреждения вторичных случаев. Кроме того, участники совещания признали, что для эффективного контроля за заболеваемостью дифтерией в Европе предстоит провести огромную работу.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Введение 1

Анализ ситуации 1
- Европейский регион 1
- Российская Федерация, Москва и Санкт-Петербург 4
- Украина, Беларусь, Эстония, Казахстан 4
- Соседние страны 5
- Выявленные общие характеристики 5

Эпиднадзор за инфекцией 8
- Эпидемиологический анализ 8
- Лабораторные данные 11

Мероприятия по борьбе с эпидемией 12
- Противопоказания к вакцинации 13
- Массовая иммунизация 14
- Участие населения и медработников 14

Вакцины 16
- Качество 16
- Иммуногенность 17
- Эффективность 18

Лечение больных 21

Рекомендации 21
- Страны, охваченные эпидемией 22
- Страны с угрозой заноса дифтерии 24
- Европейское региональное бюро ВОЗ 24
- Необходимые научные исследования 25

Список литературы 27

Приложение 1. Рабочие документы 29

ВВЕДЕНИЕ

С 1990 г. в Европейском регионе ВОЗ наблюдается крупная вспышка дифтерии, главным образом - в Российской Федерации и на Украине. В связи с необходимостью осуществления срочных мероприятий, Фонд Мерье, Сотрудничающий центр ВОЗ по развитию и укреплению здоровья и Европейское региональное бюро ВОЗ провели в Санкт-Петербурге 5 - 7 июля 1993 г. совещание по проблеме эпидемии дифтерии в Европе, чтобы:

- проанализировать ситуацию в пораженных эпидемией странах
- рассмотреть состояние системы эпиднадзора
- проанализировать качество и эффективность вакцин
- уточнить схемы лечения больных дифтерией
- рекомендовать оптимальную стратегию борьбы с эпидемией.

В совещании участвовали представители и наблюдатели из 25 стран. Председателем совещания был доктор А.Галазка, репортерами - доктора Р.Чен, Б.Быченко и Н.Чайка, секретарями - доктора К.Рур и Г.Облапенко. Списки рабочих документов и участников совещания приведены, соответственно, в приложениях 1 и 2.

АНАЛИЗ СИТУАЦИИ

Европейский регион

Начатая в 40-х годах широкомасштабная иммунизация дифтерийным анатоксином способствовала практической элиминации дифтерии во многих европейских странах в 70-е годы. В 1980 г. было зарегистрировано всего лишь 623 случая заболевания. Количество стран, в которых случаи дифтерии совсем не регистрировались, продолжало неуклонно увеличиваться и достигло 81% к 1990 г. Тем не менее наблюдались две эпидемические волны дифтерии -

одна в 1982 - 1985 гг. с вовлечением в эпидемический процесс нескольких стран и максимумом в 1983 г. (1917 случаев) и нынешняя, начавшаяся в 1990 г. и охватившая преимущественно Российскую Федерацию и Украину. В 1992 г. было зарегистрировано более 5000 случаев, а в 1993 г. число больных могло удвоиться. Существует высокая опасность распространения эпидемии: в 1992 г. об импортированных случаях дифтерии сообщили Норвегия и Беларусь, а в 1993 г. уже в 4 странах (Финляндия, Эстония, Польша и Беларусь) были зарегистрированы завозные случаи из Российской Федерации, Украины или Беларуси. Опасность дальнейшего распространения эпидемии дифтерии в другие новые независимые государства бывшего СССР очень высока по ряду причин:

- неудовлетворительное состояние плановой иммунизации и служб здравоохранения во многих новых странах;
- наличие значительной популяции восприимчивых к дифтерии взрослых людей в большинстве стран
- массовые миграции беженцев, сезонных рабочих и туристов - отсутствие достаточного опыта диагностики и лечения больных дифтерией у большинства медицинских работников.

В 1991 - 1992 гг. 29 (58%) из 50 стран Европейского региона добились охвата прививками тремя дозами коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС) или дифтерийно-столбнячной вакцины (АДС) более 90% населения. Однако только на территории 78% "геополитических единиц" (районов) охват тремя прививками АКДС или АДС составил 80% и более. В Европейском региональном бюро ВОЗ большую озабоченность вызывает быстро изменяющаяся политическая и экономическая ситуация в регионе. С 1991 г. число входящих в регион стран увеличилось с 30 до 50. Эти изменения весьма отрицательно повлияли на снабжение вакцинами и охват населения прививками во многих странах. Европейское региональное бюро ВОЗ изыскивает дополнительные финансовые возможности для преодоления этих трудностей.

В феврале 1993 г. Европейская консультативная группа (ЕКГ) Расширенной программы иммунизации ВОЗ (РПИ) сформулировала в качестве основной приоритетной задачи на 1993 - 1995 гг. срочную координацию международных и национальных усилий для борьбы с эпидемией дифтерии, которая в настоящее время распространилась на несколько стран. Консультативная группа подчеркнула необходимость достижения цели, сформулированной в программе "Здоровье для всех к 2000 году" - добиться ликвидации местных (аутохтонных) случаев дифтерии к 2000 г. Для достижения этой цели было поставлено несколько оперативных задач, которые подтверждены участниками 5-го заседания руководителей национальных программ иммунизации по РПИ в июне 1993 г.:

- К 1995 г. каждая страна должна добиться охвата первичной иммунизацией 95% детей к возрасту 2 года.
- К 1997 г. ни в одной стране не должно остаться ни одного района с охватом вакцинацией менее 90% детей к двухлетнему возрасту.
- К 1995 г. каждая страна должна внедрить в практику бустер-иммунизацию вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин, всех детей школьного возраста (5 - 14 лет) и добиться 95%-ного охвата прививками или 90%-ного уровня иммунитета, определяемого с помощью соответствующих иммунологических реакций.
- К 1995 г. все регистрируемые случаи дифтерии должны классифицироваться как аутохтонные (местные) или импортированные (завозные).
- К 1995 г. во всех странах должно быть проведено изучение иммунного статуса у взрослых с помощью соответствующих серологических реакций, а при необходимости должна быть осуществлена бустер-иммунизация.
- Выявление даже одного случая дифтерии должно сопровождаться осуществлением немедленных мероприятий, включающих изоляцию больного, а также

вакцинопрофилактику и химиопрофилактику среди контактных лиц. Во время вспышек дифтерии должны осуществляться специальные мероприятия, включая массовую иммунизацию.

Российская Федерация, Москва и Санкт-Петербург

Недавно были опубликованы результаты эпидемиологического анализа современной ситуации в Российской Федерации (1,2). Эпидемия распространилась на все административные территории страны, а количество регистрируемых случаев продолжает увеличиваться. В 1992 г. было зарегистрировано 3897 случаев дифтерии и 127 (3,2%) летальных исходов (в 2 раза больше, чем в 1991 г.). Самые высокие показатели заболеваемости наблюдались в регионах с наиболее высокой плотностью населения: в Москве, Санкт-Петербурге и Ленинградской области было зарегистрировано 48% от общего числа наблюдавшихся случаев дифтерии. В Москве в 1992 г. отмечено 49 вспышек дифтерии (включая 4 крупных вспышки в трех учреждениях) по сравнению с 7 вспышками в 1989 г. Экономические потери от вспышки дифтерии составили более 5 миллионов рублей. В Санкт- Петербурге 10% случаев дифтерии составили заболевания в виде очагов (психиатрическая больница, детские дошкольные учреждения и большие семьи).

Украина, Беларусь, Эстония, Казахстан

За последние 3 года заболеваемость дифтерией на Украине возросла в 15 раз и продолжает увеличиваться. За первые 5 месяцев 1993 г. было зарегистрировано 1096 случаев заболеваний (с 30 летальными исходами) по сравнению с 1101 случаем за весь 1992 г. Случаи дифтерии были выявлены во всех областях, хотя наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в городах - таких как Киев, Одесса и Львов. После ранее достигнутой почти полной элиминации случаев дифтерии и прекращения циркуляции токсигенных штаммов возбудителя увеличение заболеваемости дифтерией отмечено в 1990 г. также в Беларуси (151 случай), Эстонии (19 случаев, включая три

случая с летальным исходом и наличие в 8 случаях эпидемиологической связи с источниками инфекции в Российской Федерации) и Казахстане (91 случай). Во всех перечисленных странах имеются определенные трудности с обеспечением здравоохранения АКДС вакциной.

Соседние страны

В Финляндии за последние 30 лет случай дифтерии был выявлен в апреле 1993 г., когда 43-летний мужчина заболел после возвращения из Санкт-Петербурга. Результаты бактериологических исследований у всех 67 человек, имевших тесные контакты с этим больным, были отрицательными. Однако диагноз дифтерии у этого больного был установлен с опозданием на несколько дней. Эпидемиологический надзор за случаями дифтерии с бактериологически подтвержденным диагнозом в Финляндии осуществляется, по-видимому, подобающим образом, однако этого нельзя сказать о легких формах болезни и бактерионосителях.

После двух десятилетий регистрации спорадических единичных случаев в Польше с 1992 г. выявлено 5 новых заболеваний: одно в 1992 г. и четыре в 1993 г.(3). Все случаи дифтерии наблюдались у мужчин в возрасте от 22 до 26 лет, получивших 5- 6 прививок против дифтерии (последнее введение вакцины в возрасте 14 лет) и имевших контакты с больными дифтерией в Беларуси или на Украине. До настоящего времени в Болгарии, Румынии и Германии не зарегистрированы импортированные случаи, связанные с текущей эпидемией дифтерии.

Выявленные общие характеристики

На территориях, охваченных эпидемией, отмечается ряд общих признаков и закономерностей. Первая из них - восприимчивость взрослых к инфекции. Большую часть больных дифтерией составляют взрослые: в Российской Федерации в 1992 г. - 2824 из 3897 больных (73%), на

Украине в 1992 г. - 1202 из 1567 больных (77%), в Беларуси в 1992 г. - 41 из 66 больных (62%), в Казахстане за период с 1990 г. по май 1992 г. - 55 из 91 больного (60%). Кроме того, результаты сероэпидемиологических исследований показывают рост числа восприимчивых людей по мере увеличения возраста. В Российской Федерации и на Украине возрастную группу с самыми низкими титрами противодифтерийных антител составляют люди в возрасте 20 - 40 лет. В других странах к наиболее восприимчивым группам относятся в Польше люди в возрасте от 40 до 50 лет, а в Финляндии - старше 50 лет.

Второй общий признак - более тяжелое течение заболевания и более высокие показатели летальности у невакцинированных людей. В Москве тяжелые формы заболевания были зарегистрированы среди невакцинированных людей в 50% случаев, а среди вакцинированных - только в 1% случаев. В Беларуси эти показатели составили соответственно 32% и 7%. Все летальные исходы в Москве и Санкт-Петербурге наблюдались только среди невакцинированных больных.

Третья общая черта - дифтерия нередко диагностируется с большим опозданием или вообще не распознается. Например, к медицинским работникам в течение первых двух дней болезни обратились 64% неиммунизированных детей, но только 35% были госпитализированы. Пятьдесят восемь процентов взрослых больных с тяжелыми формами заболевания были госпитализированы с диагнозами ангины или перитонзиллярного абсцесса. Отмечена полная корреляция неправильной диагностики и плохого исхода заболевания: в Москве у 10 из 15 больных с гипертоксической формой дифтерии первоначальный диагноз был неправильным.

Распределение больных по длительности интервала между началом заболевания и постановкой диагноза дифтерии было следующим: до 2 дней - 40% больных, от 3 до 4 дней - 21% больных, 5 - 6 дней - также 21% больных и 7

дней или больше - 15% больных. В Беларуси бактериологические исследования для выявления дифтерийных коринебактерий были произведены в городах у 90% больных тонзиллитами и только у 60 - 70% сельских жителей. В Казахстане диагноз дифтерии был правильно установлен с самого начала заболевания только у 20 - 30% больных, а в остальных случаях правильный диагноз был поставлен только на основании результатов бактериологических исследований, после развития классических осложнений дифтерии или на аутопсии.

Четвертая закономерность состоит в том, что многие больные дифтерией были ранее вакцинированы (70% больных в Санкт-Петербурге, 33% детей и 72% взрослых больных в Беларуси). Это поднимает вопрос об эффективности вакцинопрофилактики. Однако при этом необходимо подчеркнуть, что в условиях широкого охвата населения вакцинацией и высокой (но не стопроцентной) эффективности вакцины естественным будет наличие большинства случаев дифтерии у вакцинированных людей. Например, если охват прививками достигает 100%, а эффективность вакцины составляет 90%, то 10% иммунизированных людей останутся все-таки незащищенными от инфекции. Во время вспышки все 100% случаев будут наблюдаться у вакцинированных людей (4).

Пятой особенностью является подтверждение существенной роли высокой частоты контактов в распространении инфекции. Показатели заболеваемости были максимальными на территориях с наиболее высокой плотностью населения. Например, в 1992 г. показатель заболеваемости в Киеве достигал 13 на 100 000 жителей, тогда как в целом на Украине он составил всего лишь 3 случая на 100 000 человек. В Казахстане 73 - 80% случаев дифтерии были зарегистрированы у городских жителей. В Санкт-Петербурге 60% заболеваний взрослых было отмечено среди женщин - возможно, что часть из них заразились от собственных детей. На Украине наиболее высокие показатели заболеваемости были отмечены в

возрастной группе от 18 до 29 лет, хотя уровень иммунной защиты у представителей этой группы был выше, чем у лиц более старшего возраста. Возможно, что часть заболеваний у этих молодых взрослых людей была связана с их более высокой активностью и более частыми контактами с детьми.

Показатели заболеваемости на Украине были самыми низкими в летнее время (данные за 1991 - 1992 гг.). В Санкт-Петербурге заболеваемость была значительно более высокой (в 7 раз выше) среди работников предприятий общественного питания и служащих общественного транспорта. Показатели заболеваемости дифтерией были также высокими и среди медицинских работников.

Наконец, в Санкт-Петербурге было отмечено увеличение частоты выделения бактерий биотипа ГРАВИС с 30% в 1986 г. до 90% в 1990 - 1992 гг. На Украине эти бактерии были причиной заболевания у 82% больных.

ЭПИДНАДЗОР ЗА ИНФЕКЦИЕЙ

Эпидемиологический анализ

Эпиднадзор обеспечивает получение информации, необходимой для проведения активных мероприятий. Для повышения эффективности эпидемиологического надзора необходимо использовать стандартизованное определение случая заболевания. Европейское региональное бюро ВОЗ предложило использовать следующее определение случая дифтерии:

Подозреваемый случай	Ларингит или назофарингит или тонзиллит Плюс псевдомембраны
Вероятный случай	Удовлетворяет критериям подозреваемого случая Плюс один из следующих признаков:

	- недавний (менее 2 недель) контакт с подтвержденным случаем - наличие эпидемии дифтерии - стридор - "бычья шея" - подслизистые или петехиальные геморрагии - токсический сосудистый коллапс - острая почечная недостаточность - миокардит и/или паралич двигательных нервов через 1-6 недель после начала заболевания - летальный исход
Подтвержденный случай	Один или несколько типичных клинических признаков Плюс лабораторное подтверждение: - выделение из клинического материала токсигенного штамма C.diphtheriae, или - четырехкратное или большее нарастание титров антител в сыворотке крови, но только в том случае, если оба образца сыворотки были взяты у больного до введения ему дифтерийного анатоксина или антител.

В эпиднадзоре за дифтерией существенную роль играют несколько показателей (критериев), взаимно дополняющих друг друга. Показатель заболеваемости является основным критерием для окончательной оценки эффективности осуществления программы иммунизации. Показатель охвата прививками служит индикатором эффективности процесса реализации программы: знаменатель представляет собой число людей определенного возраста, которые должны быть вакцинированы, а числитель - число людей, которые получили полный курс прививок. Уровень иммунитета среди населения - еще один результирующий показатель. Для обеспечения индивидуальной защиты от инфекции необходимы титры антител более 0,01 МЕ/мл, однако

надежность защиты будет выше, если титры антитоксических антител превышают 0,1 МЕ/мл. Серологические исследования должны быть стандартизованы с помощью стандартов и референс-препаратов ВОЗ. Полагают, что для осуществления эффективного контроля за дифтерией уровень коллективного иммунитета среди населения должен быть не менее 90% у детей и не менее 75% у взрослых. Поскольку осуществление сероэпидемиологических исследований требует больших материальных затрат, а их результаты изменяются сравнительно медленно, такие исследования не рекомендуется использовать для осуществления рутинного мониторинга. Наконец, интенсивность циркуляции токсигенных штаммов C.diphtheriae является еще одним результирующим показателем, поскольку она уменьшается при успешном осуществлении программ иммунизации (5).

В таблице 1 приведены данные об охвате населения прививками, приведенные на совещании.

Высокие уровни охвата иммунизацией населения Российской Федерации и Украины к пятилетнему возрасту были подтверждены результатами изучения эффективности вакцинации.

Таблица 1. Данные об охвате населения иммунизацией

Страна	Возраст	Охват прививками (%)					
		1987	1988	1989	1990	1991	1992
Российская Федерация	до 1 г.	80	70	83	69	68	73
	(взрослые)						(16-60)
Москва	до 1 г.			39			45
	(подростки)				99	99	98
Беларусь	до 1 г.						90
	(взрослые)						70
Казахстан	до 1 г.						87
Украина	до 1 г.						64
Украина	до 2 лет						92
Украина	до 3 лет						90

Финляндия	1-4 года	>95	>95	>95	>95	>95	>95
Эстония	0-14 лет	>90	>90	>90	>90	>90	>90
Польша	0-14 лет	>90	>90	>90	>90	>90	>90
Болгария	0-14 лет	>99	>99	>99	>99	>99	>99

Лабораторные данные

Бактериологические данные (такие как морфология клеток и морфология колоний, биотип, чувствительность к противомикробным препаратам и токсигенность) являются важными признаками для идентификации C.diphtheriae, но имеют небольшое значение для характеристики отдельных штаммов возбудителя.Более того, при использовании традиционных методов для изучения культур требуется несколько дней, поэтому в научных лабораториях проводится поиск и изучение ускоренных методов диагностики (например, API-Corine и полимеразная цепная реакция, или ПЦР) и дополнительной дифференцировки штаммов C.diptheriae.

Несколько молекулярно-биологических методов были использованы для типирования и идентификации эпидемиологических маркеров у штаммов возбудителей дифтерии. В частности, для дифференцировки внутри отдельных биотипов и (не)токсигенных штаммов были использованы риботипирование, многоточечный энзим-электрофорез (МЭЭ) и ПЦР с универсальными праймерами, причем с помощью всех трех методов были идентифицированы доминирующие подтипы или клоны C.diphtheriae среди штаммов, выделенных в Российской Федерации в 1992-1993 гг. С помощью МЭЭ было установлено, что этот клон коринебактерий дифтерии впервые появился в 1990 г., а с помощью предварительного риботипирования было показано, что данный клон, возможно, распространился через государственные границы в Финляндию и Эстонию. Метод ПЦР является многообещающим не только с точки зрения дифференцировки культур, но также и в качестве ускоренного и более простого метода определения подтипов бактерий. Все три метода представляются перспективными

для проведения эпидемиологического анализа, однако пока применяются только в некоторых лабораториях.

МЕРОПРИЯТИЯ ПО БОРЬБЕ С ЭПИДЕМИЕЙ

Были представлены данные о различных мероприятиях, предпринятых органами здравоохранения для борьбы с эпидемией:

- увеличение количества детей, иммунизированных по полной схеме в Российской Федерации и на Украине;
- ревакцинация взрослых в Российской Федерации и на Украине; с 1987 г. только в Москве было вакцинировано около двух миллионов взрослых;
- создание специального учебного центра на базе Первой городской инфекционной больницы в Москве для улучшения качества диагностики и лечения дифтерии и отношения населения и медработников к вакцинации; на 5-дневных семинарах прошли обучение более 300 врачей, а всего в 1993 г. в Москве лекции по дифтерии прослушали около 6 тысяч медицинских работников;
- в Москве и Киеве в больницах были открыты специальные отделения для улучшения качества лечения больных и снижения показателя летальности.

В соответствии с показателями заболеваемости дифтерией территория Украины была разделена на 5 зон: менее 1 случая, 1 - 2 случая, 3 - 5 случаев, 6 - 10 случаев и более 10 случаев на 100 000 жителей. Около трети населения проживает в двух зонах с наиболее низкими показателями заболеваемости. Здесь ближайшей целью является поддержание низких уровней заболеваемости путем раннего выявления и лечения больных дифтерией и бактерионосителей, а также с помощью ревакцинации взрослых с обращением особого внимания на группы повышенного риска. По оценке специалистов, с 1990 г. было введено около 15 миллионов доз вакцины.

В Финляндии с 1989 г., по оценочным данным, около 1,3 - 1,6 миллионов взрослых (при общей численности населения страны около 5 миллионов человек) получили дифтерийно-столбнячную или дифтерийную вакцины. В органах массовой информации были опубликованы детальные сведения о случае дифтерии в стране, а врачам были даны рекомендации по лечению больных дифтерией. Лицам, направляющимся в поездки в страны, где зарегистрированы случаи дифтерии, рекомендовано произвести ревакцинацию, если со времени последней прививки против дифтерии прошло более 10 лет. В Польше в календарь прививок добавлена иммунизация дифтерийно-столбнячной вакциной в возрасте 19 лет. Эта же вакцина рекомендована работникам приграничных служб и лицам, направляющимся в страны, где регистрируются заболевания дифтерией. На территории Восточной Польши планируется осуществление специальной программы иммунизации дифтерийно-столбнячной вакциной лиц в возрасте от 20 до 29 лет. В Болгарии разработан национальный план профилактики дифтерии, в котором основное внимание уделено улучшению эпидемиологического и лабораторного надзора, поддержанию иммунитета (особенно у иммигрантов) и активным мероприятиям в очагах инфекции.

Противопоказания к вакцинации

Из дискуссий во время совещания стало очевидным, что существуют явные различия между теоретическим и практическим подходом к данному вопросу в новых независимых государствах и рекомендациями ВОЗ, хотя в большинстве других стран последние неуклонно выполняются. Длинный перечень противопоказаний к иммунизации в странах бывшего СССР, основанный на предположении о чрезвычайно высокой опасности вакцинации для детей, является причиной существенного отставания в практическом осуществлении иммунизации по сравнению с прививочными календарями для данного возраста (1). Эта проблема должна быть срочно решена, что имеет особенно большое
значение для педиатров Российской Федерации.

В 1990 г. в Москве была организована специальная детская иммунологическая поликлиника, которая в 1992 г. была трансформирована в консультативный центр для решения вопросов об иммунизации детей, имеющих противопоказания к вакцинации. За минувший период в этом центре было проконсультировано около 2 тысяч детей, а еще около 87 тысяч детей получили консультации в других учреждениях. Все эти дети в дальнейшем были вакцинированы. Осуществление этих мероприятий позволило увеличить охват прививками детей к возрасту 1 год с 31% в 1989 г. до 45% в 1992 г.

Массовая иммунизация

В феврале 1993 г. было издано специальное постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации о массовой иммунизации населения. Охват прививками среди взрослых в настоящее время составляет 12 - 69%, а в группах "повышенного риска" (продавцы, работники общественного транспорта и учреждений общественного питания, медицинские работники и обслуживающий персонал, учителя, персонал детских дошкольных учреждений) достигает 13 - 84%. На многих территориях осуществляется ежемесячный анализ данных об охвате прививками против дифтерии взрослого населения.

С 1987 г., когда была начата массовая иммунизация взрослых, в Москве против дифтерии было привито около 2 миллионов человек. К сожалению, в группах "повышенного риска" охват иммунизацией составил только 52 - 66%: продавцы - 68%, работники учреждений общественного питания - 66%, учителя - 62%, медицинские работники - 55%.

Участие населения и медицинских работников

В Москве были осуществлены следующие мероприятия. Был сформирован специальный комитет по профилактике дифтерии, в который вошли врачи, работники милиции, военнослужащие и ученые. Органы

массовой информации еженедельно публикуют сведения об инфекционных заболеваниях, ежемесячно проводятся специальные передачи по радио и телевидению. Кроме того, в программе "Медицина для Вас" несколько раз был показан специальный видеофильм о дифтерии, а в московских и по данной проблеме. Все выпускники средних школ получили индивидуальные прививочные сертификаты.

В Санкт-Петербурге с января 1993 г. были осуществлены следующие мероприятия. Для работников поликлиник проведено 5 семинаров, а по телефону доверия ежедневно выдавалось около 1000 справок. В местных газетах опубликовано 16 статей; во все поликлиники города разослан специальный плакат, изданный тиражом 1000 экземпляров. Тиражом 2 миллиона экземпляров выпущена и распространена памятка "Дифтерия опасна для жизни", проведено 24 передачи об этой инфекции по радио и телевидению. Было проведено изучение отношения населения и медицинских работников к вакцинации; в анкетировании участвовали 72 медицинских работника и 508 человек различных специальностей. Из медицинских работников 64% были вакцинированы и большинство (73%) к иммунизации против дифтерии относились положительно; остальные были настроены по отношению к вакцинации негативно или индифферентно (по 14%). Причинами отказов от иммунизации были возраст (7%), наличие различных заболеваний (10%), а также боязнь СПИДа (17%), побочных реакций (18%) или неэффективности вакцинации (14%). Из опрошенных людей (не медицинских работников) только 34 % были вакцинированы; 19% не получили информации о необходимости вакцинации, а 21% не нашли времени для проведения прививки.

Участники совещания пришли к общему выводу о том, что ответственные медицинские работники должны немедленно реагировать на негативные публикации о вакцинации в органах массовой информации. По поводу проблемы, является ли обязательная вакцинация нарушением прав человека, было отмечено, что Хельсинкская декларация состоит из двух частей и наряду с

правами отдельной личности защищает также и права всего общества. Почти во всех странах в законодательных актах по борьбе с инфекционными болезнями четко указано, что отдельные индивидуумы не имеют права заражать других людей и что, как и в проблеме охраны окружающей среды, в этой области интересы и права всего общества "перевешивают" права отдельного индивидуума. С другой стороны, общество обязано возмещать ущерб людям, пострадавшим в результате осложнений от вакцинации.

ВАКЦИНЫ

Качество

Содержание дифтерийного анатоксина в современных дифтерийных вакцинах строго контролируется в опытах на лабораторных животных и в тестах in vitro в соответствии с требованиями ВОЗ к дифтерийному анатоксину. Каждая серия вакцины проверяется на антигенную активность, а также на стерильность и наличие групп специфических кровяных антигенов. Комбинированные вакцины, содержащие несколько антигенов, подлежат лицензированию только после проверки антигенной активности каждого отдельного компонента - например, дифтерийного и столбнячного анатоксинов и коклюшного антигена.

Дифтерийную вакцину выпускают в двух вариантах - для детей (7 - 25 Lf) и взрослых (1/10 количества дифтерийного анатоксина, содержащегося в вакцине для детей), чтобы предупредить развитие аллергических реакций (замедленного типа, IgE, феномен Артюса), которые иногда наблюдаются при проведении бустер-иммунизации. Считают, что такие реакции связаны с остаточными количествами белка, содержащегося в препарате после его очистки. Выраженные побочные реакции зависят от использованной дозы и наблюдаются редко (6). Однако, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, выпуск вакцины АКДС-М был прекращен.

Иммуногенность

Термином "иммуногенность" обозначают способность вакцины индуцировать у индивидуума определенный, количественно измеряемый, иммунный ответ. В практических условиях иммуногенность обычно определяют на основании уровня антител, образовавшихся у индивидуума в результате вакцинации, для чего используют соответствующие серологические реакции. Корреляция напряженности иммунитета, измеряемой титрами антител, со степенью защиты от инфекции установлена для многих, но не для всех вакцин.

В нескольких опубликованных работах проанализированы уровни антител после введения различных доз дифтерийного анатоксина. Последний индуцировал уровни антитоксических антител более чем 0,01 МЕ/мл у 80 - 100% реципиентов после введения двух доз вакцины и у 100% реципиентов после введения трех доз вакцины (7). После первичной иммунизации титры антитоксических антител со временем постепенно снижаются (8), вследствие чего для поддержания защитного уровня антител необходима бустер- иммунизация. Однако никакие титры антител не гарантируют полной защиты от инфекции каждого человека (9). Вследствие этого результаты иммунологических исследований не могут быть использованы в качестве абсолютного критерия для определения эффективности дифтерийного анатоксина в профилактике клинически выраженного заболевания.

В Москве в 1990 - 1992 гг. было исследовано 14 000 сывороток от вакцинированных детей и 2 000 сывороток от иммунизированных взрослых. Было установлено, что 4 - 30% детей и 41% взрослых не имеют надежной защиты от инфекции. В Санкт-Петербурге в 1987 - 1992 гг. было вакцинировано 42% взрослых, однако уровень иммунитета у населения не изменился. На Украине только у 40 - 55% взрослых людей отмечены защитные титры антител после однократной бустер-иммунизации. Хотя результаты более скрупулезных иммунологических исследований вакцин, содержащих дифтерийный компонент, из республик

бывшего СССР не были представлены, даже приведенные материалы показали, что при вакцинации взрослых необходимо использовать или несколько большую дозу вакцины, или бустер-иммунизацию.

Эффективность

Эффективность вакцины определяется как степень защиты от инфекции, обеспечиваемая введением дифтерийного анатоксина. Эту величину можно рассчитать по следующей формуле:

$$\frac{(a - b) \times 100\%}{a}, \text{ где}$$

a - заболеваемость невакцинированных
b - заболеваемость вакцинированных.

Для оценки эффективности вакцины могут быть использованы различные методики. Во время данной эпидемии применяли три вида оценки эффективности дифтерийной вакцины.

Во-первых, данные рутинного эпиднадзора в Москве показали, что в 1991 г. заболеваемость среди невакцинированных детей составляла 33 на 100 000 человек по сравнению с 5,3 на 100 000 вакцинированных детей (определение термина "вакцинированный" не приведено), что позволяет определить эффективность вакцины равной 84% (2).

На Украине методом "случай-контроль" был проведен анализ (4) всех случаев дифтерии у детей в возрасте до 15 лет, зарегистрированных в период с января по октябрь 1992 г. Для каждого больного методом случайной выборки было подобрано 2 контрольных ребенка, родившихся в том же году и находившихся под наблюдением в той же поликлинике. Данные о дате рождения, датах прививок и типе полученной вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин, были взяты из прививочной карты каждого

ребенка. Вакцинальный статус каждого больного ребенка и всех детей из контрольной группы оценивали по состоянию за 2 недели до появления первых симптомов у больного. Оценка эффективности была очень неточной при таком методе сопоставления данных на поликлиническом уровне. Точность оценки увеличивалась, если сравнение данных проводили в масштабах области. Полученные результаты изучения эффективности вакцин, независимо от типа и количества содержащегося в них дифтерийного анатоксина (АКДС, АДС, АКДС-М, АДС-М), приведены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты изучения эффективности вакцин на Украине

Число доз вакцины	Коэффициент различия	Эффективность (%)	95% доверительный интервал
1	1,8	45,2	(-69,3; 82,3)
2	2,2	53,7	(-31,8; 83,7)
3	5,6	82,1	(62,5; 91,5)
4	12,8	92,2	(83,5; 96,3)
5 и >	20,0	95,0	(88,9; 97,8)

В Москве было выполнено другое исследование методом "случай-контроль" при следующей модификации методики. В исследование были включены все случаи дифтерии у детей, зарегистрированные в Москве в 1991 - 1992 гг. Каждый случай заболевания сопоставляли с 10 контрольными детьми того же возраста (различия в пределах одного месяца), наблюдавшимися в той же поликлинике или в том же районе. Состояние вакцинации определяли так же, как и в предыдущей работе украинских исследователей. Результаты изучения эффективности вакцин приведены в таблице 3 (в скобках показаны границы 95%-ного доверительного интервала). Независимо от вида вакцины материалы сгруппированы по числу полученных доз вакцины и по возрасту детей.

Таблица 3. Результаты изучения эффективности вакцины в Москве методом "случай-контроль"

Число доз вакцины	Эффективность (%) у детей различного возраста			
	0 - 3	4 - 6	7 - 14	Все (0 - 14)
3 и >	98,1 (89,7-99,7)	98,1 (94,2-99,4)	89,4 (76,9-95,1)	95,5 (92,1-97,4)
4 и >	100,0	99,0 (99,3-99,7)	92,3 (83,0-96,6)	97,2 (94,8-98,5)
5 и >			95,9 (89,6-98,4)	98,4 (96,5-99,3)

Несмотря на некоторые методические недостатки приведенных выше исследований, создается впечатление о высокой клинической эффективности дифтерийного анатоксина, использованного в Москве и на Украине. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными. Эти результаты позволяют сделать три следующих важных вывода.

Во-первых, дети, иммунизированные в полном соответствии с существующим календарем прививок, могут рассматриваться как вполне защищенные от дифтерии.

Во-вторых, после выполнения рутинной программы иммунизации детей первоочередное внимание при решении вопроса об иммунизации должно быть уделено вакцинации восприимчивых лиц, особенно - взрослых людей.

Наконец, высокая эффективность вакцин означает, что все компоненты (активность выпускаемого анатоксина, холодовая цепь, способ введения вакцины и точность ведения прививочной документации) в основном соответствуют общепринятым требованиям. Можно улучшать качество любого из этих звеньев, однако это не окажет существенного влияния на результаты борьбы с дифтерией в настоящее время.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ

В результате обсуждения клинических материалов участники совещания обратили внимание на следующие четыре важных факта.

1. Лица, злоупотребляющие алкоголем, составили 14% больных с легкими формами дифтерии и 72% больных с тяжелыми формами заболевания.

2. Хорошие результаты были получены при использовании плазмафереза для лечения больных с тяжелыми клиническими формами заболевания. Такое лечение позволяло предупреждать развитие серьезных осложнений - таких как миокардиты и невриты.

3. Для лечения больных с "гипертоксической" формой дифтерии были использованы очень большие дозы антитоксических сывороток - до 1 млн. МЕ в течение 3 - 4 дней.

4. Недавно на основании обзора медицинской литературы была предложена новая схема лечения больных и обследования контактных лиц (10).

РЕКОМЕНДАЦИИ

В связи с продолжающимся с 1990 г. распространением эпидемии дифтерии, должны быть осуществлены различные срочные мероприятия в странах, где эпидемия продолжает развиваться (Российская Федерация и Украина), в других странах с реальной угрозой заноса инфекции из эпидемических очагов (соседние страны), а также Европейским региональным бюро ВОЗ. Кроме того, участники совещания рекомендовали продолжить научные исследования по отдельным проблемам.

Страны, охваченные эпидемией

1. Центральные органы здравоохранения должны разработать единый комплексный план действий для борьбы с дифтерией.

2. Необходимо обеспечить высокий уровень иммунитета к дифтерии поддерживать его у детей младшего возраста, школьников и взрослых. Во-первых, следует достигнуть и постоянно поддерживать высокий уровень (не менее 95%) охвата прививками детей к двухлетнему возрасту. Для проведения прививок может быть использована только АКДС-вакцина, удовлетворяющая требованиям ВОЗ (содержание анатоксина не менее 30 МЕ). При наличии действительных противопоказаний, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, может применяться АДС для детей. Во-вторых, у детей в возрасте от 5 до 14 лет при поступлении в школу и ее окончании охват бустер-иммунизацией с использованием вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин, должен быть не менее 90%. В-третьих, взрослые должны быть иммунизированы однократно или двукратно вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин (доза для взрослых) с обращением особого внимания на группы "повышенного риска" в данной эпидситуации:

- лица, проживающие на территориях с высокими показателями заболеваемости дифтерией
- лица, принадлежащие к возрастным группам с наиболее высокими показателями заболеваемости
- лица, относящиеся к некоторым социальным или профессиональным группам с высокой заболеваемостью дифтерией (медицинские работники, военнослужащие и лица, злоупотребляющие алкоголем).

У этих вакцинированных взрослых необходимо проводить выборочные исследования для определения уровня иммунной прослойки. При наличии защитных титров антител менее чем у 80% вакцинированных должна быть проведена ревакцинация дифтерийным анатоксином всех лиц, входящих в эти группы. Для оценки состояния

коллективного иммунитета следует использовать показатель охвата прививками. Периодически (один раз в 5 лет или даже реже) рекомендуется проводить сероэпидемиологические исследования.

3. В каждой стране центральные органы здравоохранения должны в ближайшее время принять, опубликовать, распространить и обеспечить практическое использование списка противопоказаний к вакцинации, разработанного экспертами Расширенной программы иммунизации ВОЗ и принятого в Будапеште в 1988 г. (эта рекомендация уже выполнены в некоторых из новых независимых государств). Необходимо также как можно скорее пересмотреть список противопоказаний, перечисленных в инструкциях по применению вакцин, содержащих дифтерийный анатоксин.

4. Должна быть срочно разработана подробная программа обучения медицинских работников всех уровней и специальностей (в особенности - педиатров и невропатологов) для разъяснения им значения и преимуществ иммунизации, рационального использования перечня противопоказаний и правильной оценки возможных побочных реакций после вакцинации.

5. Система эпидемиологического надзора за дифтерией должна быть усовершенствована по трем направлениям. Прежде всего следует утвердить и внедрить в практику определение случая дифтерии. Для обеспечения ранней диагностики и лечения больных дифтерией необходимо обучить медицинских работников и провести мероприятия по санитарному просвещению населения. Следует обеспечить выявление и правильное лечение всех контактных лиц. Широкомасштабные бактериологические исследования без достаточных эпидемиологических показаний имеют крайне низкую эффективность и должны быть прекращены.

6. Должна быть разработана и осуществлена активная и достаточно убедительная программа "социальной

мобилизации" в противовес дезинформации или отсутствию информации о дифтерии и противодифтерийной вакцинации. В этой программе должно быть предусмотрено активное и динамичное использование органов массовой информации. "Ключевые" публикации должны быть простыми, краткими и понятными. При подготовке таких публикаций необходимо учитывать результаты социологических исследований уровня информированности населения и его отношения к иммунизации.

Страны с угрозой заноса дифтерии

7. Органы здравоохранения стран, где существует угроза заноза дифтерии, должны осуществлять мероприятия по борьбе с дифтерией, рекомендованные Европейской консультативной группой РПИ в 1993 г., а также мероприятия, утвержденные участниками Пятого заседания руководителей национальных программ по РПИ в 1993 г.

8. В этих странах необходимо поддерживать соответствующий уровень знаний у медицинских работников и сотрудников лабораторной службы для обеспечения своевременной диагностики дифтерии и лечения больных.

9. В таких странах необходимо также обеспечить соответствующую иммунизацию лиц, направляющихся в страны, пораженные эпидемией дифтерии.

Европейское региональное бюро ВОЗ

10. Европейское региональное бюро ВОЗ должно продолжать тесное сотрудничество со странами региона, спонсорами и другими организациями для обеспечения снабжения вакцинами, антитоксическими сыворотками, антибиотиками и всеми другими необходимыми материалами для борьбы с эпидемией.

11. В ближайшее время должны быть подготовлены и разосланы в учреждения здравоохранения руководства и методические
рекомендации по обследованию больных с подозрением на дифтерию.

12. Должна быть сформирована рабочая группа из ведущих ученых и лабораторных работников для подготовки методических рекомендаций и определения перспективных научных исследований, особенно по проблеме разработки практического использования ускоренных методов лабораторной диагностики (включая определение токсигенности).

13. Региональное бюро должно обеспечить руководство работой и координацию усилий на международном и национальном уровнях для борьбы с эпидемией дифтерии в Европейском регионе. Необходимо также обеспечить тщательный контроль (например, с помощью технических консультаций и организации периодических заседаний экспертов) для:

- своевременного внедрения в практику рекомендаций данного
- совещания и предшествующих совещаний по проблеме борьбы с дифтерией;
- тщательного мониторинга, периодической оценки и необходимой модификации стратегии и тактики борьбы с дифтерией на основе результатов эпиднадзора и других научных данных.

Необходимые научные исследования

14. Научные исследования должны быть проведены по следующим направлениям:

а) проблемы эпидемиологического надзора:
- определение групп "повышенного риска";
- полнота выявления больных при существующей системе эпиднадзора;

- альтернативные подходы к оценке охвата прививками;

б) проблемы борьбы со вспышками:
- разработка обоснованного списка противопоказаний к вакцинации на основе научных результатов;
- определение уровня информированности населения и медицинских работников и их отношения к вакцинопрофилактике;
- определение иммуногенности и реактогенности бустер-иммунизации взрослых (различные возрастные группы, вакцины с различным содержанием анатоксина, одно- и двукратная иммунизация);
- определение эффективности различных стратегий борьбы с эпидемией;

в) проблемы лабораторной диагностики:
- стандартизация реакции пассивной гемагглютинации для определения титров противодифтерийных антител (при сравнении с референс-сыворотками ВОЗ);
- оценка стоимости и экономической эффективности бактериологических исследований у людей, не находившихся в тесном контакте с больными;
- быстрые диагностические тесты для определения C.diphtheriae и их токсигенности;

г) клинические исследования:
- оптимальные дозы антитоксических сывороток при различной тяжести заболевания;
- эффективность плазмафереза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Expanded Programme on Immunization. Outbreak of diphtheria, USSR. Weekly Epidemiological Record, 66 (25): 181-188 (1991).

2. Expanded Programme on Immunization. Outbreak of diphtheria, Russian Federation. Weekly Epidemiological Record, 68 (19): 134-138 (1993).

3. Expanded Programme on Immunization. Recrudescence of diphtheria, Poland. Weekly Epidemiological Record, 68 (36): 261-264 1993).

4. Orenstein, W.A. et al. Field evaluation of vaccine efficacy. Bulletin of the World Health Organization, 63: 1055-1068 (1985).

5. Pappenheimer, A.M. Diphtheria: studies on the biology of an infectious disease. Harvey Lectures, 76: 45-73 (1982). 6. Simonsen, O. et al. Revaccination of adults against diphtheria: responses and reactions to different doses of diphtheria toxoid in 30-70 year old persons with low serum antitoxin levels. Acta pathologica microbiologica et immunologica Scandinavica. Section C. Immunology, 94: 213-218 (1986).

7. Orenstein, W.A. et al. Diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine, combined. In: de Quadros, C.A. & Halsey, N.A., ed. Recent advances in immunization: a bibliographic review. Washington, DC, Pan American Health Organization, 1983 (Scientific Publication No. 451).

8. Ipsen, J. Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients. Journal of immunology, 54: 325 (1946).

9. Simonsen, O. Vaccination against tetanus and diphtheria. Danish medical bulletin, 36: 24-47 (1989). 10. Farizo, K.M. et al. Fatal respiratory disease due to Corynebacterium diphtheriae: case report and review of guidelines for

management, investigation, and control. Clinical infectious diseases, 16: 59-68 (1993).

Приложение 1

РАБОЧИЕ ДОКУМЕНТЫ И ОФИЦИАЛЬНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

Рабочие документы

Рур К. Расширенная программа иммунизации в Европе в 90-е годы. В кн.: Эпидемия дифтерии в Европе. Материалы совещания (Санкт-Петербург, 5-7 июля 1993 г.). СПб.,1993,с. 3-12.

Облапенко Г., Галазка А. Дифтерия в Европе в 1985-1992 гг. Там же, с. 13-21.

Монисов А., Ваганов Н. Дифтерия в России. Там же, с. 21-29.

Моисеева А., Мариевский В. Эпидемия дифтерии на Украине. Там же, с. 30-39.

Филатов Н., Максимова Н., Чистякова Г. Борьба с эпидемией дифтерии в Москве и меры ее профилактики. Там же, с. 39-43.

Курчанов В., Парков О.,Тимофеева Е., Носков Ф. Эпидемиология дифтерии в Санкт-Петербурге. Там же, с. 43-46.

Филонов В., Захаренко Д., Жуковский В. Эпидемиологический надзор за дифтерией в Беларуси. Там же, с. 46-51.

Реймер А., Курмангалиева А. Заболеваемость дифтерией в Казахстане. Там же, с. 51-56.

Йыгисте А. Дифтерия в Эстонии. Там же, с. 57-58.

Садовникова В., Жилина Н. Массовая иммунизация. Там же, с. 58-60.

Окунева М., Воронцов И. Опыт проведения массовой иммунизации в Санкт-Петербурге. Там же, с. 61-63.

Лыткина И., Лешкевич Р. Массовая иммунизация детей против дифтерии в Москве - опыт и проблемы. Там же, с. 64-68.

Тило В. Популяционный иммунитет к дифтерии в Германии. Там же, с. 68-70.

Галазка А. Современные данные о дифтерии в Европе. Там же, с. 70-80.

Солсбери Д. Надзор за дифтерией: основные проблемы. Там же, с. 81-83.

Ясинский А., Котова Е., Максимова Н., Тихонова Н. Эпидемиологический надзор за дифтерией в Росии. Там же, с. 83-88.

Якола М. Дифтерия в Финляндии: эпиднадзор, вакцинация, лечение и санитарное просвещение. Там же, с. 89-93.

Магдзик В. Эпиднадзор за дифтерией в Польше. Там же, с. 93-95.

Попова С., Коцева М. Надзор за дифтерией в Болгарии. Там же, с. 96-99.

Мазурова И., Заикин В., Камбарова С., Михайлович В. Характеристика штаммов коринебактерий дифтерии, циркулирующих в России. Там же, с. 99-100.

Уаксмут К. Молекулярное типирование штаммов коринебактерий дифтерии, выделенных в Росии. Там же, с. 100-101.

Эфстратиу А. и др. Характеристика коринебактерий дифтерии, выделенных на Северо-Западе России и в соседних странах. Там же, с. 101-103.

Мокроусов И. и др. Генетическая изменчивость коринебактерий дифтерии, выявляемая методом полимеразной цепной реакции с универсальными праймерами. Там же, с. 104-106.

Гримон П., Рено Б., Гримон Ф. Компьютерная идентификация риботипов коринебактерий дифтерии. Там же, с. 106-107.

Ваганов Н., Тымчаковская И., Садовникова В., Жилина Н. Усилия по изменению негативного отношения населения и медицинских работников к иммунизации. Там же, с. 107-109.

Рахманова А. и др. О преодолении негативного отношения населения к профилактическим прививкам против дифтерии. Там же, с. 110-113.

Моисеева А., Мовчанюк В., Виленский Ю. Меры контроля участия общественности в решении проблемы дифтерии. Там же, с. 114-116.

Озерецковский Н., Алексина С., Ковальская С. Осложнения после введения препаратов, применяемых для профилактики дифтерии. Там же, с. 116-118.

Харди И. Эффективность вакцины: результаты изучения в России и на Украине. Там же, с. 118-122.

Тэльер П. Дифтерийный компонент в комбинированных вакцинах. Там же, с. 122-126

Корженкова М., Платонова Т., Малышев Н. Клиническая характеристика больных дифтерией и уход за ними. Там же, с. 127-130.