

Вакцина против дифтерии

Изложение позиции ВОЗ

В соответствии со своими полномочиями предоставлять государствам-членам рекомендации по вопросам политики в области здравоохранения, ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов по позиции организации в отношении вакцин и их комбинаций против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, прежде всего, касаются использования вакцин в крупномасштабных программах иммунизации; ограниченная вакцинация, проводимая, главным образом, в частном секторе, может являться ценным дополнением к национальным программам, однако в этих документах не рассматривается. В документах по позиции ВОЗ обобщается основная информация, касающаяся соответствующих болезней и вакцин, и дается заключение в рамках действующей позиции ВОЗ в отношении их использования в глобальном контексте. Эти документы были рассмотрены рядом экспертов внутри ВОЗ и за ее пределами и предназначены, главным образом, для работников национального общественного здравоохранения и руководителей программ иммунизации. Однако документы по позиции могут также заинтересовать международные финансирующие агентства, производителей вакцин, а также медицинскую общественность и научные издания.

Краткое изложение и выводы

Дифтерия – это острое заболевание, вызываемое экзотоксином, который выделяется *Corynebacterium diphtheriae*. Заболеваемость и смертность обусловлены бактериальным токсином, который может вызвать развитие обструктивных пленочных налетов в верхних отделах дыхательных путей (круп) или повреждений в миокарде и других тканях. Опустошительные эпидемии дифтерии, жертвами которых, главным образом, являются дети, описаны во многих странах на протяжении всей истории. В эндемичных странах дифтерия встречается, главным образом, в виде спорадических случаев или небольших вспышек. Хотя большинство случаев инфекции, вызываемой *C. Diphtheriae*, протекает бессимптомно или протекает со сравнительно мягкими клиническими проявлениями, высокие уровни летальности (> 10%) отмечались даже во время недавних вспышек.

Вакцины против дифтерии производятся на основе дифтерийного анатоксина, являющегося модифицированным бактериальным токсином, который индуцирует защитный антитоксин. Дифтерийный анатоксин в комбинации с вакцинами против столбняка и коклюша (АцКДС) использовался в рамках Расширенной программы иммунизации ВОЗ (РПИ) с момента ее создания в 1974 году. В течение периода 1980-2000 гг. общее число зарегистрированных случаев дифтерии было снижено более чем на 90%. После проведения серии первичной иммунизации средняя продолжительность защиты составляет около 10 лет. Защитный иммунитет может быть усилен воздействием циркулирующих штаммов токсигенной *C. Diphtheriae*. В тех случаях, когда естественного бустерного эффекта иммунитета не происходит, для сохранения защитного иммунитета необходимы бустерные дозы дифтерийного анатоксина по истечении грудного возраста и в раннем школьном возрасте.

В странах с низким уровнем охвата прививками в рамках РПИ дифтерия по-прежнему является значительной проблемой для здоровья детей. Там, где уровень охвата прививками высокий, а естественный бустерный эффект незначительный, что бывает в большинстве

промышленно развитых стран, значительная часть взрослого населения постепенно становится восприимчивой к дифтерии в результате снижения иммунитета.

Распространение дифтерии отражает факт низкого охвата прививками в рамках национальной программы иммунизации. Поэтому необходимо выявить факторы, препятствующие оптимальной вакцинации, и принять решительные меры по улучшению охвата прививками.

В странах, которые вышли из разряда эндемичных благодаря высокому уровню охвата прививками, первичная серия вакцинации из трех доз должна дополняться одной бустерной дозой вакцины. Чтобы сохранить иммунитет в определенных эпидемиологических условиях, может оказаться необходимой ревакцинация взрослых против дифтерии (и столбняка) через каждые 10 лет. Особое внимание следует уделять ревакцинации медработников.

Для дальнейшего укрепления иммунитета против дифтерии в случаях необходимости посттравматической профилактики столбняка, необходимо использовать не один столбнячный анатоксин, а дифтерийный анатоксин вместе со столбнячным анатоксином.

*Во всех странах должен осуществляться эпиднадзор для обеспечения раннего выявления вспышек дифтерии, и во всех странах должны быть в наличии лаборатории для достоверного выявления токсигенной *C. Diphtheriae*.*

Для ведения случаев заболевания в стране или регионах должно быть в наличии необходимое количество дифтерийного антитоксина.

Общие сведения

На протяжении истории дифтерия была одной из наиболее опасных детских болезней, характеризующейся опустошительными эпидемиями. Хотя в большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно или имеет сравнительно мягкое клиническое течение, многие пациенты становятся жертвой обструкции дыхательных путей, вызываемой дифтерией гортани, или токсического миокардита. Во время крупной эпидемии дифтерии в Европе и Соединенных Штатах в 1880-е годы уровень летальности достигал в некоторых районах 50%. Летальность в Европе во время Первой мировой войны снизилась до примерно 15%, главным образом, в результате широкого применения антитоксина для лечения дифтерии. Эпидемии дифтерии также свирепствовали в Европе во время Второй мировой войны, вызвав в 1943 г. около 1 миллиона случаев заболевания и 50 000 летальных исходов. Согласно расчетам, до того, как в 1980-е годы дифтерийный анатоксин стал широко доступным, в развивающихся странах ежегодно случалось около 1 миллиона случаев дифтерии и от 50 000 до 60 000 летальных исходов. Даже в последние годы из некоторых эндемичных районов сообщалось о том, что летальность при дифтерии превышает 10%.

Человек является единственным источником *C. Diphtheriae*. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем и при тесном физическом контакте. В некоторых тропических районах распространена высоко контагиозная дифтерия кожи. В умеренном климате большинство случаев заболевания отмечается во время холодного сезона, а в теплом климате передача инфекции происходит в течение всего года. В странах, где дифтерия остается эндемичной, чаще заболевают дети дошкольного и школьного возрастов. В большинстве промышленно развитых стран эндемичная дифтерия исчезла или стала чрезвычайно редкой.

Однако важность поддержания высокого уровня охвата прививками детей и взрослых была продемонстрирована возникновением вспышек инфекции во многих странах мира, в частности, в странах бывшего Советского Союза в 1990-е годы.

Возбудитель инфекции

C. diphtheriae - это палочковидная, булабовидной формы, грампозитивная бактерия, существующая в четырех биотипах (*gravis*, *mitis*, *belfanti* и *inetrmedius*). В дополнение к бактериальному экзотоксину, такие компоненты клеточных стенок, как О- и К-антигены, играют важную роль в патогенезе заболевания. Температуроустойчивый О-антиген является общим для всех коринебактерий, а изменчивый и чувствительный к воздействию температуры К-антиген позволяет дифференцировать различные штаммы. В то время как К-антиген играет важную роль в прикреплении к слизистой, инвазивности содействует токсический гликолипид. Наиболее важным фактором вирулентности *C. diphtheriae* является обусловливаемый бактериофагами экзотоксин, высокоустойчивый полипептид, кодируемый бактериальной хромосомой. Находясь вне клетки хозяина, экзотоксин сравнительно не активен, но после прикрепления к клетке и интернализации нетоксичного фрагмента В, выделяется высокотоксичный фрагмент (А), который убивает клетку, подавляя клеточный синтез белка. Дифтерийный экзотоксин вызывает местное и системное разрушение клеток.

В большинстве случаев передача *C. diphtheriae* восприимчивым лицам приводит к транзитному носительству в глотке чаще, чем к заболеванию. При попадании возбудителя на поврежденные участки кожи может возникнуть дифтерия кожи, а иногда может также поражаться слизистая вне дыхательных путей. Пораженная кожа и слизистая являются важными источниками инфекции и иногда могут вызывать системную патологию. Симптомы респираторной дифтерии обычно появляются после 1-5 дней. Наступление болезни происходит относительно медленно и характеризуется умеренной температурой и легким экзудативным фарингитом. В тяжелых случаях так называемые пленчатые налеты постепенно формируются в гортани, которые легко узнать по типичному асимметричному расположению, серовато-белой поверхности и плотному прилеганию к расположенным под ними тканям. Эти пленчатые налеты могут распространяться в носовую полость и гортань и препятствовать дыханию. Дифтерия гортани, которая иногда даже не затрагивает глотку, с медицинской точки зрения требует неотложной помощи, при которой часто необходима трахеостомия¹. Экзотоксин, поступающий из повреждений слизистой оболочки (или кожных покровов), может обуславливать токсические повреждения таких органов, как миокард, почки и нервная система.

Количество попадающего в организм токсина зависит в значительной степени от размеров повреждений слизистой оболочки. В соответствии с определением ВОЗ, клинические состояния ассоциируются с увеличением риска системного заболевания, вызываемого токсином: (i) катаральная форма (эритема глотки, отсутствие налетов), (ii) фолликулярная форма (бляшки экссудата в глотке и на миндалинах), (iii) распространенная форма (налеты на миндалинах и задней стенке глотки) и (iv) комбинированная форма (одновременно поражаются несколько анатомических участков, например горло и кожа).

¹ Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care of the first-referral level in developing countries. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO/FCH/CAH/00.1).

До внедрения антитоксина в практику в 1890-х годах летальность при некоторых вспышках дифтерии достигала или превышала 50%. Хотя антитоксин, трахеостомия и современные методы интенсивного лечения в значительной степени снизили летальность при заболевании дифтерией, когда это заболевание время от времени встречается в промышленно развитых странах, летальность во многих развивающихся странах по-прежнему высокая.

Во время вспышек заболевания клинический диагноз ставится по наличию типичного пленчатого налета в гортани. Хотя при подозрительных случаях настоятельно рекомендуется проведение лабораторного исследования, лечение до получения лабораторных результатов откладывать не следует. Бактериологическое исследование с посевом является основным методом для этиологической диагностики. Материал для посева лучше всего получать с краев поврежденной слизистой и высевать его в соответствующую селективную среду. Подозрительные колонии следует проверять на производство токсина, используя иммунологическую реакцию преципитации. Идентификация *C.diphtheriae* должна основываться на прямой микроскопии мазков из подозрительных мест поражения с применением обычных методов окрашивания. В то же время ген дифтерийного токсина может быть непосредственно выявлен в клинических пробах методом полимеразной цепной реакции.

Чтобы предотвратить осложнения и смертельный исход заболевания, необходимо безотлагательно проводить лечение дифтерии. Основным методом лечения является внутримышечное или внутривенное введение дифтерийного антитоксина¹. Антибиотики (пенициллин или эритромицин) не оказывают влияния на вызванные экзотоксином поражения, но ограничивают дальнейший рост бактерий и продолжительность носительства возбудителя дифтерии, которое нередко продолжается даже после клинического выздоровления.

Защитный иммунный ответ

Иммунитет к тяжелым формам локализованного заболевания или системного заболевания зависит, главным образом, от присутствия антитоксических антител класса IgG, тогда как специфическая защита против бациллоносительства и легких форм локальных проявлений болезни индуцируется антителами к различным К-антигенам бактериальной клеточной стенки. Клеточный иммунитет может также играть определенную роль. Однако бывают случаи, когда инфекция не вызывает формирование защитного иммунитета.

Если уровень антитоксина в крови составляет менее 0,01 МЕ/мл, организм остается незащищенным, концентрация антител на уровне 0,01 МЕ/мл может обеспечивать лишь некоторую защиту; уровни 0,1 МЕ/мл или выше считаются обеспечивающими полную защиту. Уровень антител 1,0 МЕ/мл или выше обеспечивает долговременный защитный иммунитет. Антитоксин, перешедший от матери через плаценту, создает пассивный иммунитет новорожденному в течение первых нескольких месяцев жизни.

У восприимчивых лиц после внутрикожного введения минимального количества дифтерийного токсина обычно появляются местная эритема и уплотнение ткани размером, по крайней мере, 1 см (реакция Шика). Этот кожный тест в настоящее время заменен серологическими маркерами иммунитета; для такого анализа необходимы специализированные лаборатории.

Дифтерийный антитоксин не рекомендуется для профилактики.

Дифтерийная вакцина

Дифтерийная вакцина (дифтерийный анатоксин) производится во многих странах. Обычные фазы производства вакцины включают в себя воспроизводство токсин-продуцирующих *C.diphtheriae* в жидкой среде, стерилизацию супернатанта, содержащего экзотоксин, конверсию токсина в анатоксин при помощи формалина, адсорбцию на гидроксид алюминия и добавление тиомерсала в качестве консерванта в случае производства многодозовых ампул, которые не содержат ацеллюлярной вакцины против коклюша. В некоторых странах используется вакцина, расфасованная в разовые ампулы и не содержащая тиомерсал. На каждом этапе производства осуществляется проверка активности и стерильности вакцины. Конечный препарат, дифтерийный анатоксин (Д), в заключение проверяется на активность, токсичность и стерильность. Концентрация анатоксина выражается в единицах флокуляции (Lf) и устанавливается как количество анатоксина, которое флокулирует одну единицу международного эталонного антитоксина, а активность анатоксина измеряется в международных единицах (МЕ), определяемых путем измерения количества нейтрализующего антитоксина у предварительно иммунизированных морских свинок. Например, согласно требованиям ВОЗ², активность дифтерийной вакцины, используемой для иммунизации детей, должна быть не менее 30 МЕ на одну дозу. Вакцины меньшей активности используются для иммунизации детей в возрасте 7 лет и взрослых. Благодаря этому понижению активности дифтерийного анатоксина снижается реактогенность в месте инъекции, однако такой активности все еще достаточно, чтобы в организме у детей старшего возраста и взрослых формировался иммунный ответ.

В настоящее время дифтерийный анатоксин имеется почти исключительно в комбинации со столбнячным анатоксином (С), как АДС, или со столбнячной и противокклюшной вакцинами, как АКДС (основа противокклюшного компонента часто определяется как цельноклеточная (цК) противокклюшная вакцина или ацеллюлярная (аК) противокклюшная вакцина). Дифтерийный анатоксин может также входить в комбинацию с такими дополнительными вакцинами, как вакцины против гепатита В и гемофильной b инфекции. Вакцины, содержащие дифтерийный анатоксин, следует хранить при температуре +4 (2-8)^o С. Вакцины, которые подвергались замораживанию, использовать нельзя. Вводится вакцина только внутримышечно.

Если дифтерийный и столбнячный анатоксины в целом индуцируют удовлетворительный иммунный ответ у грудных детей в возрасте до 6 недель, то цельноклеточная вакцина АцКДС или АаКДС рекомендуются только для грудных детей в возрасте 6 недель или старше, для того чтобы улучшить иммунный ответ на коклюшный компонент. После проведения первичной серии прививок из трех доз практически у всех детей продуцируются защитные титры антитоксина. Аналогичный или даже лучший серологический ответ проявляется после первичной иммунизации взрослых.

² Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines. WHO Technical Report Series No. 800, 1990, Annex 2; Recommendations for diphtheria tetanus, pertussis and combined vaccines (Amendments 2003). WHO Technical Report Series No.927, 2005, Annex 5.

Большинство данных, подтверждающих эффективность дифтерийного анатоксина, получено во время вспышек инфекции. Во время эпидемии в 1990-х годах в странах бывшего Советского Союза проведенное исследование случай – контроль показало, что 3 или большее число доз анатоксина российского производства индуцировало 95,5% (92,1%-97,4%) защитный ответ у детей в возрасте до 15 лет. Защищенность увеличивалась до 98,4% (96,5%-99,3%) после введения 5 или более доз этой вакцины.

Рекомендуемый календарь прививок против дифтерии в значительной степени различается по странам. В соответствии с календарем ВОЗ/РПИ первичная серия АцКДС или АаКДС должна включать три дозы, которые вводятся начиная с 6-недельного возраста с минимальным интервалом в 4 недели. Если позволяют средства, можно ввести дополнительную дозу после завершения первичной серии. Во многих национальных программах иммунизации предусматриваются 1-2 бустерные дозы, например одна в 2-летнем возрасте, а вторая в возрасте 4-7 лет.

Для ранее не иммунизированных детей в возрасте от 1 до 7 лет рекомендуемый календарь прививок следующий: 2 дозы с 2-месячным интервалом и третья доза через 6-12 лет при использовании АцКДС или АБКДС. Рекомендуемый календарь первичной иммунизации детей старшего возраста, подростков и взрослых предусматривает использование комбинированной вакцины АДС-М с введением 2-х доз с промежутком 1-2 месяца и третьей дозы через 6-12 месяцев. Лицам, проживающим в слабо эндемичных или неэндемичных районах, следует вводить впоследствии бустерную дозу АДС каждые 10 лет в течение всей жизни. Особое внимание следует обращать на иммунизацию медработников, которые по роду своих занятий могут иметь контакты с *C.diphtheriae*. Бустерный эффект может быть вызван и по прошествии 25-30 лет, поэтому в повторном проведении первичной иммунизации нет необходимости, когда введение бустерных доз задержано. Для того чтобы укрепить иммунитет против дифтерии, желательнее использовать дифтерийно-столбнячную вакцину (АДС), а не АС, когда необходима профилактика столбняка после травм.

К сожалению, заболевание дифтерией не всегда создает защитный иммунитет. Поэтому лица, выздоравливающие от дифтерии, в процессе поправки должны завершить активную иммунизацию дифтерийным анатоксином.

Продолжительность защиты

Серологические исследования, проведенные в 1980-х годах, свидетельствуют о том, что, по крайней мере, в Европе и в Соединенных Штатах значительная часть взрослого населения восприимчива к дифтерии. Различные календари прививок детей, бустерная иммунизация во время прохождения военной службы, последствия природного воздействия токсигенной *C.diphtheriae*, а также различия в используемых серологических методах затрудняют сопоставление таких данных в международном масштабе. Однако наблюдается общая тенденция роста восприимчивости с возрастом, и в большинстве промышленно развитых стран около половины взрослого населения подвергается риску заражения дифтерией. Коллективный иммунитет, обусловленный высоким уровнем охвата прививками против дифтерии в детском возрасте (более 70%), может частично объяснить причину, почему вспышки дифтерии среди взрослых сравнительно редко наблюдаются в промышленно развитых странах. Однако неполная первичная вакцинация, сниженная иммуногенность вакцины или наследственные ограничения продолжительности иммунозащиты, вызываемой анатоксином, могут являться причиной вспышек заболевания даже в тех странах, где

поддерживается относительно высокий уровень охвата прививками детей грудного возраста. Характерной особенностью недавних вспышек инфекции в Африке, Азии, Европе и Южной Америке был высокий процент случаев заболевания среди взрослых. Во время эпидемии 1990-1997 гг., в ходе которой в странах бывшего Советского Союза было зарегистрировано 157 000 случаев, 38%-82% случаев наблюдалось среди взрослых. По крайней мере до 1986 г. в большинстве из этих стран был высокий уровень охвата прививками среди детей, включая бустерную дозу дифтерийного анатоксина, вводимую в возрасте 14-16 лет.

Побочные проявления

Дифтерийный анатоксин является одной из наиболее безопасных вакцин. Тяжелые реакции наблюдаются редко, и к настоящему времени анафилактические реакции на дифтерийный компонент вакцины не описаны. Однако локальные проявления в месте инъекции наблюдаются часто, хотя численность зарегистрированных случаев значительно колеблется (от <10% до >50%). Частота побочных проявлений колеблется в зависимости от таких факторов, как анамнез предыдущих прививок, предвакцинальный уровень дифтерийного анитоксина и дозы введенного анатоксина. Кроме того, локальные реакции на дифтерийный анатоксин отмечаются чаще по мере увеличения числа доз, а также в тех случаях, когда дифтерийный анатоксин вводится в комбинации со столбнячным анатоксином или в комбинации со столбнячным анатоксином и коклюшной вакциной. У взрослых с низким уровнем анитоксина местные реакции чаще вызываются бустерными дозами, содержащими 12 Lf по сравнению 2 Lf дифтерийного анатоксина. Эти наблюдения явились основой для рекомендации вводить малую дозу дифтерийного анатоксина для иммунизации лиц в возрасте 7 лет. Клинические испытания показали, что АДС и АаКДС вакцины сравнимы с точки зрения локальной и системной реактогенности в тех случаях, когда они используются для первичной вакцинации детей грудного возраста. Значительные местные проявления наблюдаются у 1%-2% вакцинируемых в тех случаях, когда АаКДС применялась для бустерной прививки.

Общая позиция ВОЗ по вакцинам

Вакцины, применяемые для крупномасштабного использования, должны соответствовать требованиям качества, установленным ВОЗ³; быть безопасными и оказывать значительное воздействие на саму болезнь во всех целевых группах населения; если вакцины предназначены для детей грудного или младшего возраста, они должны быть легко адаптируемы к календарям прививок и времени проведения программ иммунизации детей; не оказывать серьезного влияния на иммунный ответ на другие вакцины, вводимые одновременно; разрабатываться в соответствии с общими техническими требованиями, например, в отношении их хранения в условиях холодной цепи и возможностей хранения; и иметь соответствующую цену для различных рыночных условий.

Позиция ВОЗ по дифтерийной вакцине

Дифтерийный анатоксин полностью соответствует всем вышеперечисленным общим требованиям ВОЗ по вакцинам.

³ Документ WHO/VSQ/GEN/96.02 имеется в центре документации IVB Всемирной организации здравоохранения, 1211 Geneva 27, Switzerland или на веб-сайте: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

В период 1980-1990-х годов охват первичным курсом прививок против дифтерии, столбняка и коклюша (АКДС3) возрос в мире в среднем с 24% до >70%. Хотя цифры не совсем точные, значительное снижение числа зарегистрированных случаев дифтерии с 98 000 в 1980 г. до 9000 случаев в 2000 г., вероятно, является следствием впечатляющих достижений РПИ. Однако, несмотря на глобальные усилия в области иммунизации, еще сохраняются страны, особенно в Африке, к югу от Сахары, где охват детей 3 дозами АКДС менее 50%. В этих районах смертность от дифтерии и заболеваемость по-прежнему неприемлемо высоки. Крайне важно предоставить этим странам необходимую помощь для устранения препятствий, которые еще имеются на пути эффективного проведения вакцинации.

В большинстве случаев дифтерийный анатоксин вводится в комбинации с другими вакцинами. Для вакцинации детей обычно используются АцКДС или АаКДС, часто в комбинации с другими антигенами, вводимыми одновременно, такими как вакцины против гемофильной *b* инфекции, полиомиелита и гепатита В, для того чтобы уменьшить число инъекций. Это является положительным сдвигом, если побочные проявления остаются нечастыми, и обеспечивается иммуногенность отдельных компонентов вакцины. Для первичной иммунизации детей грудного возраста рекомендуются три дозы вакцины, вводимые начиная с 6-недельного возраста с интервалом не менее 4-х недель.

Местные вспышки дифтерии в ряде развитых стран продемонстрировали, насколько важно поддерживать высокий уровень охвата прививками детей, а также неустойчивый характер иммунитета к дифтерии у взрослых. Ослабление иммунитета среди взрослых, по-видимому, происходит быстрее в тех районах, где подверженность воздействию циркулирующих штаммов токсигенной *C. diphtheriae* более не обеспечивает в достаточной мере естественного бустерного иммунного эффекта.

В целях компенсации недостатка естественного бустерного иммунного эффекта в промышленно развитых странах первичная иммунизация детей грудного возраста должна в более позднем детском возрасте дополняться бустерной иммунизацией дифтерийным анатоксином. Оптимальное время введения и число таких бустерных доз должны определяться на основе эпиднадзора, а также исходя из иммунологических и программных соображений. Бустерные дозы в возрасте 12 месяцев, при поступлении в школу и незадолго до окончания школы могут рассматриваться как возможные варианты. Кроме этого, для лиц, проживающих в низкоэндемичных или неэндемичных районах, могут потребоваться бустерные прививки дифтерийным анатоксином примерно с интервалом в 10 лет, для того чтобы обеспечить пожизненную защиту. Как показала эпидемия 1991-1997 гг., дифтерия может возвратиться, как только уровень охвата прививками падает ниже критического предела. Комбинация взрослой дозы дифтерийного анатоксина со столбнячным анатоксином (АДС-М) является рациональным выбором для профилактики как дифтерии, так и столбняка. Небольшое увеличение частоты местных реакций, возникающих при использовании этой комбинации, не должно препятствовать ее использованию в качестве стандартного метода профилактики столбняка после травм.

Дифтерийный анатоксин является одной из старейших из используемых в настоящее время вакцин. Вакцина широко используется во всем мире, производственный процесс сравнительно прост и вследствие этого вакцина стоит недорого. Несмотря на частые местные реакции, преимущества значительно перевешивают риск. Однако при увеличении числа доз, что в настоящее время рекомендуется, реактогенность, вероятно, увеличится. Хотя дальнейшая очистка от посторонних белков, присутствующих в анатоксине, может помочь

решению этой проблемы, оптимальные будущие вакцины против дифтерии должны обеспечивать защиту в течение более продолжительного времени при меньшем числе инъекций.