

241981

ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

В. О. Таупере

**ИЗУЧЕНИЕ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА
К ПОЛИОМИЕЛИТУ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
В Г. ТАЛЛИНЕ В ПЕРИОД ИММУНИЗАЦИИ
ИНАКТИВИРОВАННОЙ И ЖИВОЙ ВАКЦИНАМИ
(1957—1963 гг.)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Diss. Tart.
351157

Тарту 1965

В. О. Таупере

**ИЗУЧЕНИЕ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА
К ПОЛИОМИЕЛИТУ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
В Г. ТАЛЛИНЕ В ПЕРИОД ИММУНИЗАЦИИ
ИНАКТИВИРОВАННОЙ И ЖИВОЙ ВАКЦИНАМИ
(1957—1963 гг.)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тарту 1965

Диссертация выполнена в секторе вирусологии Таллинского Института эпидемиологии, микробиологии и гигиены (зав. сектором до 1961 г. В. О. Таупере, дир. института А. Э. Яннус) и в лаборатории эпидемиологии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР (зав. лабораторией канд. мед. наук С. Г. Дроздов, директор института — действ. член АМН СССР, доктор медицинских наук М. П. Чумаков).

Научный руководитель — действ. член АМН СССР, профессор М. П. Чумаков.

Диссертация написана на русском языке. Работа содержит 182 страницы машинописи и имеет следующие разделы: I. Введение и постановка задачи — 3 стр. II. Обзор литературы — 46 стр. III. Материалы и методы — 20 стр. IV. Результаты работы и их анализ — 70 стр. V. Обсуждение — 12 стр. VI. Выводы — 3 стр. Приложение — список литературы (270 источников) и списки таблиц и рисунков — 28 стр. В тексте 36 таблиц и 11 рисунков.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки ЭССР, профессор Ф. Я. Лепп, кандидат медицинских наук С. Г. Дзагуров (Москва).

Защита назначена Советом Медицинского Факультета Тартуского Государственного Университета на «26» V 1965 г.

Дата отправления автореферата «26» IV 1965 г.

Учёный секретарь

M. Maarjõ

Д

TARTU ÜLIKOOL
RAAMATUKOGU

491768

Полиомйелит со своими серьёзными последствиями (инвалидность и смертельность) стала предметом всестороннего изучения особенно в последние десятилетия, когда наблюдался общий подъём заболеваемости полиомйелитом во многих странах мира.

Благодаря результатам научных исследований и наблюдений практических врачей мы обогатились новыми ценными данными (о патогенезе, иммунологии, профилактике и др.) этой инфекции. Исходя из современных представлений полиомйелита, можно прийти к выводу, что самым обнадёживающим методом профилактики полиомйелита является применение массовой активной иммунизации.

Выработка мер ликвидации полиомйелита путем активной иммунизации требует изучения иммунологических закономерностей у восприимчивых групп населения. Большое значение в разрешении многих проблем иммунологии полиомйелита имело совершенствование лабораторных методов исследования (Эндёрс, Уэллер, Роббинс, 1949). Вирусологическими и серологическими методами стало возможным более углублённое изучение иммунитета против полиомйелита у различных групп населения.

При оценке эффективности вакцинации против полиомйелита наряду с изучением эпидемиологических показателей и клинических форм болезни необходимо принимать во внимание данные лабораторных исследований, характеризующие повышение уровня нейтрализующих полиовирус антител и иммунорезистентность алиментарного тракта к повторному введению полиовируса. По данным многих авторов показатели гуморального иммунитета имеют первостепенное значение при оценке результатов активной иммунизации против полиомйелита (Пол, Мельник, Риордан, 1952; Сэбин, 1952; Солк, 1953; Френсис, 1955, 1957; Коннолли, Дик, 1958; Фокс и др., 1958; М. П. Чумаков, 1958; О. Р. Бароян, 1958; А. А. Смородинцев, 1958; и др.).

Полиомйелит (эпидемиология, клиника) среди населения Эстонской ССР до настоящей работы была исследована многими нашими авторами (В. Я. Юпрус, Э. И. Раудам и др.). Случаи полиомйелита на территории Эстонии были описаны уже с

конца XIX века. С начала XX века наблюдается некоторое повышение заболеваемости полиомиелитом, в основном с учащением спорадических случаев (В. Я. Юпрус, 1946). Описываются и эпидемические вспышки полиомиелита (1948, 1955, 1956 гг.), в том числе и за 1958 г., когда вспышка достигла более высоких показателей.

Заболеваемость полиомиелитом в г. Таллине отмечалась с начала XX столетия. Стойкое повышение заболеваемости регистрировалось с 1954 года. Отмечалось возникновение вспышек в детских коллективах города и наблюдались небольшие семейные очаги. Удельный вес детей-дошкольников среди заболевших составлял в среднем 24%. При этом паралитические формы заболеваний составляли от 77—100% из всех зарегистрированных случаев.

Изучение вопросов иммунитета против полиомиелита среди населения ЭССР стало особенно актуальным в 1956—1957 гг. В эти годы была организована вирусологическая лаборатория при Таллинском Институте эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Главной задачей этой лаборатории стала диагностика полиомиелита и изучение состояния гуморального иммунитета у детей младшего возраста. В связи с проведением в ЭССР иммунизации населения инактивированной вакциной Солка (1957—1958 гг.) и потом (1959 г.) живой вакциной Сэбина, наши задачи расширились.

Исходя из вышеуказанного, основной задачей данной диссертации являлась:

1) Выяснить состояние гуморального естественного иммунитета к трём типам полиовируса в детских коллективах (у детей дошкольного возраста) гор. Таллина (1957—1958 гг.).

2) Проследить изменения в иммунитете против полиомиелита под действием инактивированной вакцины Солка и сравнить результаты разных методов вакцинации этой вакциной (1957—1959 гг.).

3) Изучение серологических и копровирусологических показателей иммунитета против полиомиелита в период иммунизации этих же контингентов детей живой вакциной Сэбина (1959—1960 гг.).

4) Проследить изменения в иммунитете против полиомиелита у детей этих же коллективов под действием повторных пероральных ревакцинаций живой вакциной Сэбина (1960—1963 гг.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основными коллективами, которые обследовались в течение всего периода наблюдения (с 1957 г. по 1963 г.), были Таллинский дом ребёнка, детские дома № 1 и № 7, в которых находились дети в возрасте от 6 месяцев до 7 лет.

Таблица 1.

Количество детей в двух возрастных группах в годы обследования

Годы	Возраст	Количество детей		Всего
		6 мес. — 3 лет	4 года — 7 лет	
1957—1958		85	128	213
1959		59	51	110
1960—1961		31	59	90
1963		76	104	180

В 1957 г. мы вакцинировали детей отечественной инактивированной дивакциной (I + III типы), в 1958 г. оригинальной канадской тривакциной Солка. Доза вакцины при внутримышечной иммунизации была 1 мл (интервал между двумя прививками 4 недели), при внутрикожной иммунизации — 0,25 мл (интервал — 2 недели).

В 1959 г. иммунизация детей проводилась пероральной живой полиомиелитной вакциной Сэбина по схеме I, III и II типы (жидкие моновакцины, доза 10^5 ТЦД₅₀) с одномесечными интервалами. Ревакцинация в 1960 г. проводилась конфетированной отечественной моновакциной I типа и через месяц тривакциной. В 1961 г. и 1962 г. исследуемые коллективы иммунизировались конфетированными вакцинами I + III типов и тривакциной с одномесечным интервалом.

Иммунизация живой полиомиелитной вакциной Сэбина (1959 г.) в ЭССР, а также ревакцинации в последующие годы проводились под руководством проф. М. П. Чумакова. По ряду разделов в 1959 г. работа проводилась диссертантом совместно с сотрудниками Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР (С. Г. Дроздов, Г. А. Ширман, И. Н. Доброва).

В 1960—1961 гг. нами дополнительно было изучено состояние гуморального иммунитета детей дошкольного и школьного возрастов в ряде других городов и районов Эстонской ССР совместно с сотрудниками Таллинского Института эпидемиологии, микробиологии и гигиены К. Х. Мянник и Л. С. Приймаги.

Одна часть проведенной работы составила основу настоящей диссертации.

От каждого ребёнка в течение ряда месяцев или лет исследовались по 2—10 проб сыворотки крови (кровь брали из вены). В период иммунизации живой полиомиелитной вакциной (в 1959 и 1960 гг.) подвергались исследованию от каждого ребёнка по 20—34 проб фекалий для изучения приживляемости вакцинного вируса в кишечнике привитых. Пробы до исследований сохраняли при — 15—20° С. Всего было исследовано 1 655 проб

сывороток от 453 детей и 964 фекальных проб от 42 детей из этих же коллективов.

При проведении серологических исследований в реакции нейтрализации антител по методу цветной пробы (Солк и др., 1954; Мельник, Оптон, 1956 г.) использовались версенизированные суспензии перевиваемых клеток человеческого амниона и первичных тканевых культур почек обезьян (метод трипсинизации по Бодиану, 1956 г.). Доза клеток — 30 000 в 0,2 мл, доза вируса — 100 ТЦД₅₀ в 0,2 мл. Нарастанием титра антител считали \geq 4-кратное повышение. Часть сыворотки была исследована параллельно и при изучении реакции связывания комплекта (метод РСК при полиомиелите по Шмидт, Леннет, 1955 и М. Я. Чумаковой, 1958).

Копровирусологические исследования (выделение, титрование, типирование вируса) проводились на монослойных культурах перевиваемой линии клеток НЕР-2 (Муур, 1955). В ряде случаев проводили параллельное исследование и в культуре ткани почек обезьян. Проводили первичное заражение тканевой культуры, затем еще 2—3 пассажа. Выделенные вирусы типировали специфическими гипериммунными сыворотками методом нейтрализации цитопатического эффекта вируса в культуре ткани.

Статистическая обработка результатов проводилась по руководству Фишера (1958) — средние геометрические титров антител, достоверность разности двух выборок по критерию существенности Т, оценка корреляции, χ^2 критерий, и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ

Состояние гуморального естественного иммунитета в детских коллективах г. Таллина (1957 г.)

В результате обследования детей из детских коллективов в г. Таллине (в возрасте от 6 месяцев до 7 лет) в 1957 г. нами было установлено, что у 90 детей из 213 (42,3%) обследованных не были обнаружены нейтрализующие антитела ни к одному типу вируса полиомиелита, а большая часть детей оказалась с неполным комплектом антител, как видно из таблицы 2 и рис. 1.

По нашим данным антитела к вирусу типа I не были выявлены у 60,6%, типа II — у 57,7% и типа III — у 78,4% детей. Только у 13,6% детей этого возраста были обнаружены антитела ко всем типам вируса полиомиелита. Разница в наличии и уровне титра антител между возрастными группами до 3-х лет и от 4 до 7 лет была незначительная.

Средние геометрические титров антител (всех обследованных детей) к типу I составили 1 : 24, к типам II и III — 1 : 26.

Таблица 2.

Содержание нейтрализующих антител к вирусу полиомиелита до иммунизации инактивированной вакциной в сыворотке детей дошкольного возраста в г. Таллине (1957 г.)

	Тип вируса	Число детей в возрастных группах								
		6 мес. — 3 лет всего 85			4 г. — 7 лет всего 128			6 мес. — 7 лет всего 213		
		абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
Число детей имевших антитела*	I	7	8,2	±2,98	9	7,0	±2,26	16	7,5	±1,81
	II	9	10,6	±3,34	16	12,5	±2,92	25	11,7	±2,20
	III	4	4,7	±2,30	10	7,8	±2,39	14	6,6	±1,70
	I + II	12	14,1	±3,77	24	18,2	±3,41	36	16,9	±2,57
	I + III	1	1,2	±1,18	2	1,5	±1,08	3	1,4	±0,26
Итого	к I	32	37,6		52	40,6		84	39,4	
	к II	33	38,8		57	44,5		90	42,3	
	к III	17	20,0		29	22,7		46	21,6	
	к трём типам	12	14,1	±3,77	17	13,2	±2,99	29	13,6	±2,35
Число детей не имевших антител	к I	53	62,4		76	59,4		129	60,6	
	к II	52	61,2		71	55,5		123	57,7	
	к III	68	80,0		99	77,3		167	78,4	
	к трём типам	40	47,1	±5,41	50	39,8	±4,33	90	42,3	±3,39

* антитела только к указанному типу или указанной комбинации типов.

Таким образом, серологические исследования, проведенные до активной иммунизации инактивированной вакциной Солка, выявили относительно большой процент детей с дефицитом антител к отдельным или ко всем типам вируса полиомиелита. Подобные исследования, выявившие низкий уровень гуморального иммунитета у детей, проводились во многих странах (США, Швеция, Англия), где полиомиелит имел эпидемический характер (Сэбин, 1951; Френсис, 1952; Олин, 1957; Дейн, 1956,

Нарастание нейтрализующих антител к вирусу полиомиелита в сыворотках детей после двукратной иммунизации инактивированной полиомиелитной вакциной в зависимости от иммунитета до вакцинации (1957 г.)

Количество детей	Количество детей у которых было выявлено нарастающие антител		Нарастание антител к вирусу полиомиелита						Итого						
	абс.	%	* I	* II	* III	* II + I	* III + I	* III + II	* III + II + I	к I		к II		к III	
										абс.	%	абс.	%	абс.	%
Не имевших антител 68	41	60,3±5,93	3	2	—	14	5	—	17	39	57,4	33	48,2	22	32,4
Обладавших антителами 92	81	88,0±3,39	3	2	4	22	18	—	32	75	81,5	56	60,9	54	58,7
Всего 160	122	76,3±3,36	6	4	4	36	23	—	49	114	71,3	89	55,6	76	47,5

* Нарастание антител только к указанному типу или указанной комбинации типов.

а также в СССР — М. К. Ворошилова, 1955, 1956, 1961; Р. А. Кукайн, 1961; и др.).

Своеобразием иммунологического состояния детских континентов в Эстонии оказалось наличие значительного процента детей, не имевших антител к вирусу полиомиелита, даже в более старших возрастных группах.

Изменения в иммунитете против полиомиелита в период иммунизации инактивированной вакциной Солка (1957—1959 гг.)

Результаты серологических исследований в период иммунизации инактивированной вакциной Солка (в 1957—1959 гг.) показали, что у большей части детей нейтрализующие вирус антитела образовались в результате двукратной вакцинации. При этом к вирусу типа I антитела в сыворотке крови обнаружались у 71,3%, к вирусу типа II — у 55,6% и к вирусу типа III — у 47,5% вакцинированных. После трёхкратной вакцинации сдвиги в уровне антител к соответствующим типам вируса были обнаружены у 74%, 80% и 55% иммунизированных детей. Аналогичные результаты были получены и другими авторами, отметившими появление антител у 60—90% вакцинированных по методу Солка (Солк, 1955, Френсис, 1957; и др.).

Интерпретируя приведенные данные, следует подчеркнуть, что описанные указанными авторами серологические результаты вакцинации в случаях внутримышечных прививок, оказались и по нашим наблюдениям более эффективными по сравнению с результатами внутрикожных прививок. У обследованных нами детей после внутримышечных инъекций вакцины антитела выраба-

Таблица 4.

Результаты прививок инактивированной вакциной у детей в г. Таллине в зависимости от метода вакцинации

Метод вакцинации	Количество обследованных детей	Из них не имели антител до вакцинации	Реагировали положительно на вакцинацию			Имели антитела до вакцинации	Реагировали положительно на вакцинацию		
			абс.	%	m		абс.	%	m
Внутрикожный	96	40	17	43	$\pm 7,8$	56	49	87	$\pm 4,5$
Внутримышечный	64	28	24	86	$\pm 6,6$	36	32	89	$\pm 5,2$
Всего	160	68	41	60	$\pm 5,9$	92	81	88	$\pm 3,4$

тивались у 86% детей, а после внутрикожных — только у 43% (из числа детей, не имевших антител к отдельным типам полиовируса).

Эти результаты отличаются от данных Х. Магнус (1955), согласно с которым выработка антител происходит у 60—90% вакцинированных внутрикожно.

Разница результатов в зависимости от метода вакцинации по данным наших наблюдений оказалась статистически достоверной в группе детей, не обладавших антителами до прививок. У тех детей, в сыворотке которых наблюдались антитела до вакцинации, различия в серологическом ответе на иммунизацию в зависимости от метода вакцинации были незначительными ($P < 0,1$).

Существенного различия в образовании антител среди возрастных групп детей от 1 до 3 лет и от 4 до 7 лет мы не обнаружили.

Однако мы выявили разницу в ответной реакции организма на иммунизацию инактивированной вакциной у детей по отношению к наличию антител до вакцинации. Слабее реагировали дети, не имевшие антител в сыворотке до вакцинации, или наоборот, имевшие их в более высоких титрах. Хорошую ответную реакцию мы обнаружили у детей с низкими титрами антител до иммунизации. Разница в ответной реакции организма детей, не имевших до вакцинации антител и детей с антителами, превышала 2—3 \log_2 . Эту разницу можно объяснить влиянием иммунологической перестройки организма ребёнка в результате предыдущей встречи с вирусом полиомиелита (естественная иммунизация).

Заслуживает внимания факт, что было обнаружено нарастание титров гетеротипичных антител к вирусу типа II при проведении прививок вакциной, содержащей антигены типов I и III. Такое явление описано Солком (1955), Блэком и Мельником (1955), Гельфандом (1959), Вонка (1960), В. И. Васильевой (1961), Г. П. Тарановой (1963) и др. Исследованиями этих авторов было показано, что наблюдается определённая степень антигенного родства не только между типами I и II, II и III, но и между типами I и III. Существует возможность предшествующего очень низкого уровня иммунитета, не определяемого даже чувствительными лабораторными методами, который однако выявляется в более интенсивном ответе организма образовать антитела на вторую прививку. С другой стороны, нельзя отрицать возможность заражения вирусом типа II в период вакцинации, в результате чего проявляется нарастание титра нейтрализующих вирус антител (см. табл. 5).

Иммунизация детей инактивированной вакциной Солка в г. Таллине летом 1957 г. проводилась во время эпидемической вспышки полиомиелита. При оценке эффективности этого мероприятия особую ценность приобрели результаты исследования

Таблица 5.

Результаты серологического обследования детей, привитых и не привитых
инактивированной вакциной * (1957—1958 гг.)

Количество обследованных детей	Из них дали нарастание титров антител								
	к типу I			к типу II			к типу III		
	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
160 (вакциниро- ванные)	114	71,3	±3,49	89	55,6	±3,92	76	47,5	±3,95
53 (не вакциниро- ванные)	11	20,7	±5,58	10	18,9	±5,24	0	0	0

* Срок между двумя обследованными в обеих группах 6—7 месяцев.

сывороток крови у непривитых детей с учетом титров серологических сдвигов в контрольной группе в результате иммунизации латентной полиомиелитной инфекцией. Мы обнаружили сдвиги в уровнях нейтрализующих вирус антител и у невакцинированных детей в 20,7% к типу I, в 18,9% к типу II. Однако эти сдвиги по сравнению с таковыми у вакцинированных детей не были ярко выраженными; ни в одном случае не отмечалось изменений в титрах антител к типу III. Нарастание титров антител в результате вакцинации, учитывая и сдвиги в результате латентной инфекции полиомиелита, оказалось статистически достоверным ($P < 0,05$).

Следующей нашей задачей было определить длительность гуморального иммунитета, созданного инактивированной вакциной против полиомиелита. Наблюдения в этом направлении продолжались только до января 1959 г., т. е. до начала массовой иммунизации живой полиомиелитной вакциной населения Эстонской ССР.

При выполнении этой задачи, несмотря на короткий период наблюдения, нам удалось установить снижение титров антител в сыворотке крови (в 8—64 и более раза) уже в первые 6 месяцев после двукратной прививки инактивированной полиомиелитной вакциной, а также спустя 7—8 месяцев после трёхкратных прививок. Кроме того, у 10% обследованных детей этих же коллективов титр антител снизился до неопределяемых величин.

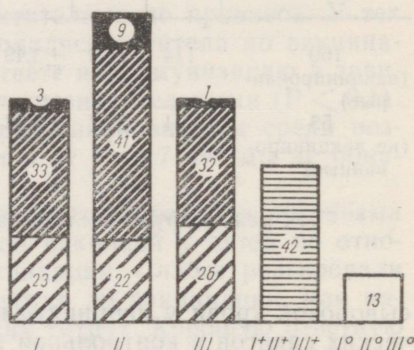
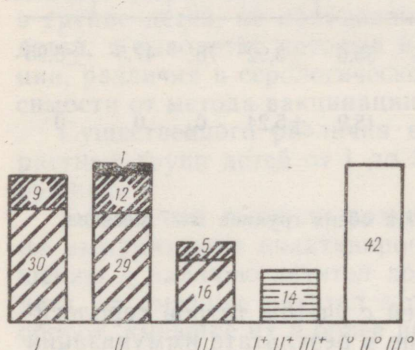
Особенно непродолжительным было сохранение антител к вирусу полиомиелита типа I.

Средние геометрические титров нейтрализующих вирус антител в обследованном коллективе в начале 1959 г. по сравнению с данными, имевшимися непосредственно после иммунизации

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА К ПОЛИОМИЕЛИТУ В ПЕРИОД ИММУНИЗАЦИЙ

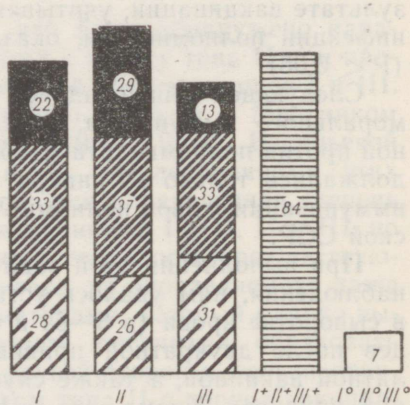
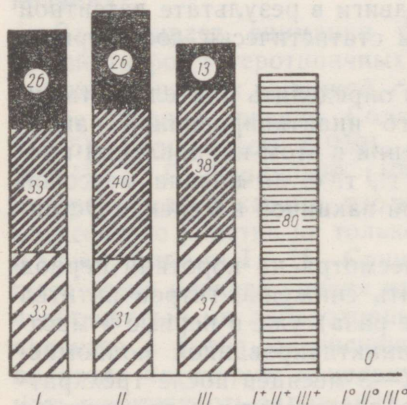
1957 г. до вац. инакт. вакциной
(213 детей)

1959 г. до вац. живой вакциной
(110 детей)



1960 г. до ревакц. живой вакциной
(90 детей)

1963 г. до 4. ревакц. живой вакциной
(180 детей)



Титры α-тел в %

□ < 4 ▨ 4 - 32 ▩ 64 - 256 ■ 512

Рис. 1.

инактивированной вакциной (спустя один месяц после последней прививки), оказались ниже на $1-2 \log_2$. Практически важным является факт, что 13% детей не приобрели антител ни к одному из типов вируса полиомиелита, несмотря на трёхкратную прививку инактивированной вакциной.

Сопутствующие заболевания, которые могли оказать влияние на иммуногенную реактивность организма этих детей, в период наших наблюдений не были зарегистрированы.

Следует отметить, что эти данные совпадают с результатами исследований других авторов (Браун и др., 1958; Коннолли и др., 1958; Кендалл, 1960; М. П. Чумаков, 1960; И. Н. Доброва, 1960; Батсон и др., 1962; Г. П. Таранова, 1963; и др.). Эти исследователи находили некоторое снижение антител у вакцинированных инактивированной вакциной Солка в отдаленные после прививок сроки, а они также описали рефрактерность некоторых детей по отношению к иммуногенной реакции организма после введения этой вакциной.

Главным эффектом иммунизации инактивированной вакциной является торможение проникновения полиовируса в центральную нервную систему. В результате массовой иммунизации этой вакциной наблюдается уменьшение паралитических форм болезни. Клетки алиментарного тракта — основные ворота инфекции — могут оставаться восприимчивыми к вирусу полиомиелита.

Циркуляция вируса полиомиелита среди детей коллектива после иммунизации инактивированной вакциной не исключается, а при этом наблюдается увеличение проявления субклинических форм инфекции. Учитывая факт, что практически повторная вакцинация детей по методу Солка не обеспечивает 100% иммунитет (ряд противопоказаний к прививкам, нарастание нового восприимчивого поколения и т. д.) и считаясь с возможностью существования источников инфекции полиомиелита среди населения, можно прийти к выводу, что в данных условиях существует опасность появления новых эпидемий (Френсис, 1956; Сэбин, 1958; Фокс и др., 1958; М. П. Чумаков, 1960; А. А. Смородинцев, 1960; и др.). Повторными прививками инактивированной вакциной можно достичь в ряде случаев хорошую индивидуальную невосприимчивость, но это недостаточно для создания необходимого уровня коллективного иммунитета с целью ликвидировать заболевание полиомиелитом.

Все это побуждало исследователей к поискам новых путей специфической профилактики полиомиелита, что привело к использованию живых вакцин (А. Сэбин, Х. Копровский, М. П. Чумаков, А. А. Смородинцев и др.).

Таблица 6.

Титры нейтрализующих полиовирус антител в сыворотке детей
Таллинских детских домов в 1959—1963 гг.

Срок обследования	Титр антител в \log_2	Количество сывороток с соответствующим титром антител к типу вируса			Всего обследовано детей
		I	II	III	
До иммунизации 1959 г.	2—5	25	30	27	110
	6—8	36	43	32	
	≥ 9	4	6	5	
	\log_2 ср. г.	5,5	5,8	5,4	
	ср. геом.	1 : 45	1 : 56	1 : 42	
После иммунизации 1959 г.	2—5	13	7	18	65
	6—8	40	38	36	
	≥ 9	11	20	7	
	\log_2 ср. г.	6,8	7,9	6,5	
	ср. геом.	1 : 111	1 : 239	1 : 90	
До ревакцинации 1960 г.	2—5	30	28	34	90
	6—8	31	36	35	
	≥ 9	23	24	12	
	\log_2 ср. г.	6,2	6,7	5,7	
	ср. геом.	1 : 73	1 : 104	1 : 52	
После ревакцинации 1960 г.	2—5	9	4	10	72
	6—8	30	33	42	
	≥ 9	33	35	19	
	\log_2 ср. г.	8,0	8,5	7,2	
	ср. геом.	1 : 256	1 : 362	1 : 147	
До ревакцинации 1961 г.	2—5	17	7	21	75
	6—8	35	34	33	
	≥ 9	21	32	13	
	\log_2 ср. г.	7,2	8,0	6,5	
	ср. геом.	1 : 147	1 : 256	1 : 90	
До ревакцинации 1963 г.	2—5	50	47	56	180
	6—8	60	66	59	
	≥ 9	41	53	23	
	\log_2 ср. г.	6,7	7,1	6,1	
	ср. геом.	1 : 104	1 : 137	1 : 69	

Результаты иммунизации живой полиомиелитной вакциной (1959 г.)

В связи с тем, что при пероральным введением в организм ребёнка живой вакцины против полиомиелита происходит процесс, сходный с естественной бессимптомной инфекцией; появилась необходимость оценивать иммунологические результаты применения этой вакцины по двум критериям: гуморальный и местный иммунитет. Как при изучении эффективности инактивированной вакцины, так и при оценке влияния живой вакцины, показатели гуморального иммунитета имеют существенное значение. Однако наряду с этим при применении живой вакцины появляется необходимость учитывать и состояние резистентности алиментарного тракта привитых к полиовирусу (Сэбин, 1955; Копровский, 1955; М. П. Чумаков, 1960; А. А. Смородинцев, 1960).

Из 110 обследованных нами детей дошкольного возраста в начале 1959 г. (до иммунизации живой вакциной) у 41,8% были обнаружены нейтрализующие антитела к трём типам вируса полиомиелита. У многих детей, несмотря на трёхкратную иммунизацию инактивированной вакциной, отмечается незначительное образование антител, особенно к вирусам типов I и III. Средние геометрические титров антител были не высокие (к типу I — 1 : 45, к типу II 1 : 56 и к типу III — 1 : 42).

Результаты наших серологических исследований указывают на значительные сдвиги в уровне нейтрализующих вирус антител у привитых живой вакциной детей. После иммунизации моновакциной типа I антитела образовались у 65% детей из общего числа вакцинированных. После перорального введения моновакцин всех трёх типов нарастание титров антител к вирусу полиомиелита типа II имело место в 66% и к вирусу типа III — в 55% из общего числа привитых. У детей, в сыворотке крови которых не были обнаружены антитела до прививок, они образовались у 97% к вирусу типа I. Соответствующие сдвиги к типу

Таблица 7.

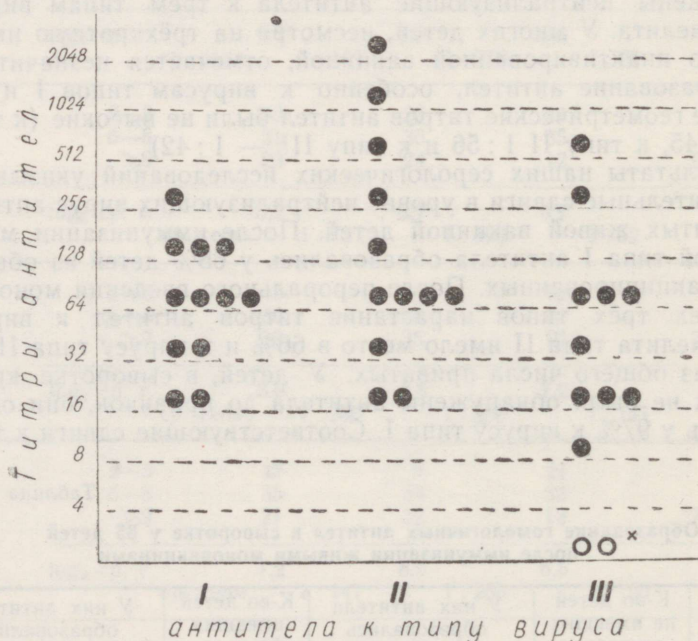
**Образование гомологичных антител в сыворотке у 65 детей
после иммунизации живыми моновакцинами**

Тип вируса	К-во детей не имевших антител к соотв. типу до вакци- нации	У них антитела образовались к соотв. типу			К-во детей имевших антитела к соотв. типу до вакци- нации	У них антитела образовались к соотв. типу		
		К-во	%	м.		К-во	%	м.
I	29	28	97	$\pm 3,37$	36	13	36	$\pm 8,01$
II	17	16	94	$\pm 5,72$	48	28	58	$\pm 7,11$
III	29	25	86	$\pm 6,26$	36	19	53	$\pm 8,40$

II и к типу III были обнаружены в 94% и в 86%. Ряд советских и зарубежных авторов описывает аналогичные сдвиги в уровне нейтрализующих полиовирус антител в результате иммунизации детей живой вакциной (Сэбин, 1960; М. П. Чумаков, 1960; Прем, 1959; И. Н. Доброва, 1961; и др.). Ими показано появление антител к вирусу типа I у 70—92%, к вирусу типа II у 83—89% и к вирусу типа III у 70—83%.

Выявилась существенная разница в иммуногенной реакции у детей, не имевших нейтрализующих полиовирус антител до вакцинации ни к одному из типов вируса, по сравнению с иммуногенной реакцией таких детей наблюдавшейся под влиянием

ТИТРЫ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ ПОЛИОВИРУС АНТИТЕЛ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИММУНИЗАЦИИ ЖИВОЙ ВАКЦИНОЙ 12 ДЕТЕЙ НЕ ИМЕВШИХ АНТИТЕЛ ДО ИММУНИЗАЦИИ



x антитела не были обнаружены в разведении сыворотки 1:4

Рис. 2.

инактивированной вакциной. На рис. 2 отображены результаты анализа прироста антител в сыворотке крови у группы детей, не имевших антител до иммунизации живой вакциной.

На рисунке 3 отображена корреляция между исходным титром и кратностью нарастания титров антител после введения в организм ребёнка живой вакцины против полиомиелита (доверительный $r > -0,25$; $P < 0,05$).

**НАРАСТАНИЕ ТИТРА ПОЛИОАНТИТЕЛ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИММУНИЗАЦИИ
ВАКЦИНОЙ СЭБИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРВОНАЧАЛЬНЫХ ТИТРОВ
У 65 ДЕТЕЙ**

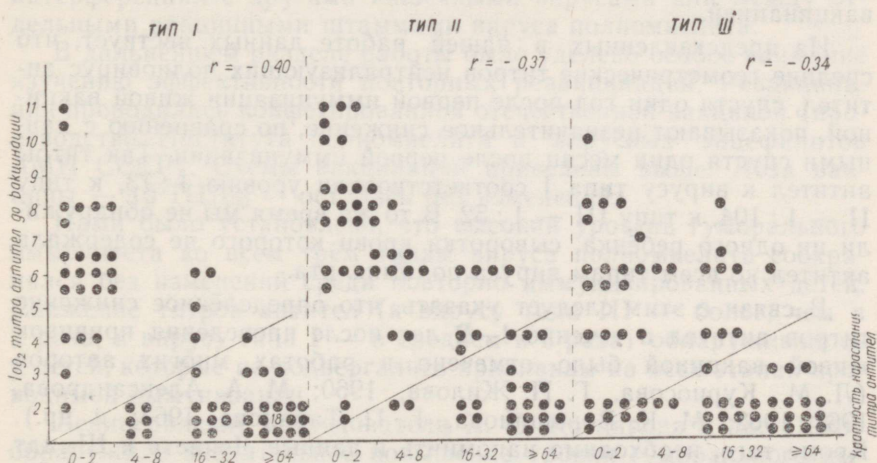


Рис. 3.

Результаты сравнения иммунологических реакций после введения живой вакцины в организм детей, ранее привитых и не привитых по Солку, оказались сходными с данными, описанными Полом (1962). У детей, у которых имелись нейтрализующие антитела под действием инактивированной вакцины, было обнаружено в результате иммунизации живой вакциной дальнейшее повышение титров антител. В то же время дети, имевшие антитела в результате естественной инфекции, оказались иммунными и у них не было обнаружено дальнейшего повышения титров антител — большинство из них обладало наличием гуморального и местного иммунитета.

Кроме того, по нашим данным одинаково реагировали на введение живой вакцины дети с дефицитом антител, ранее привитые и не привитые по Солку.

Результаты ревакцинации живой полиомиелитной вакциной (1960—1963 гг.)

Дальнейшей нашей задачей являлось выяснение длительности гуморального иммунитета и эффективности ревакцинации детей живой полиомиелитной вакциной (в 1960—1963 гг.). Под длительным наблюдением в эти годы находились около 100 детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет (см. табл. 6).

Так как в ЭССР плановая иммунизация живой полиомиелитной вакциной проводилась ежегодно, мы имели возможность изучать продолжительность поствакцинального иммунитета только во время интервалов между вакцинацией и очередной ревакцинацией.

Из представленных в нашей работе данных явствует, что средние геометрические титров нейтрализующих полиовирус антител, спустя один год после первой иммунизации живой вакциной, показывают незначительное снижение, по сравнению с данными спустя один месяц после первой иммунизации. Так титры антител к вирусу типа I соответствовали уровню 1 : 73, к типу II — 1 : 104, к типу III — 1 : 52. В то же время мы не обнаружили ни одного ребёнка, сыворотка крови которого не содержала антител ко всем типам вируса полиомиелита.

В связи с этим следует указать, что определённое снижение титров антител в течение 1—2 лет после проведения прививок живой вакциной было отмечено в работах многих авторов (Л. М. Курносова, Г. П. Жилова, 1960; М. А. Александрова, 1961, 1962; М. К. Ворошилова, Г. П. Таранова 1963; и др.). Кроме того, необходимо напомнить и данные Леннета и Шмидт (1957), Сэбина (1959) и др., показавшие снижение уровня нейтрализующих вирус антител после перенесенного полиомиелита паралитической формы. По наблюдениям Сэбина (1956, 1958) и др., переболевшие полиомиелитом дети с низким уровнем антител не реагировали на введение аттенуированных штаммов вируса полиомиелита, ибо у них не был обнаружен рост антител в сыворотке крови и приживление вируса в кишечнике. Следовательно, наличие низкого уровня антител еще не говорит о недостаточном иммунитете против полиомиелита.

Все вышеуказанное позволяет придти к выводу, что иммунитет после применения живой полиомиелитной вакцины является более длительным и напряженным, чем иммунитет после иммунизации инактивированной вакциной.

С другой стороны, практически важным является и то, что если спустя 7 месяцев после трёхкратной прививки инактивированной вакциной (вакцины типов I + III двукратно и тривакцина однократно) у 13% детей не были обнаружены антитела ни к одному из типов полиовируса, тогда после иммунизации

живыми моновакцинами (I, II, III типа однократно) все исследованные нами дети, не имевшие до прививок антител, приобрели их в течение одного-трёх месяцев после первой иммунизации, по меньшей мере к двум типам вируса. Образовавшие в результате иммунизации живой вакциной антитела сохранились не менее 1 года.

Только в единичных случаях мы обнаруживали детей, в сыворотке крови которых после прививок живой полиомиелитной вакциной не были обнаружены антитела к одному или двум типам полиовируса. В качестве причины недостаточного иммунного ответа можно предполагать наряду с реактивными индивидуальными свойствами макроорганизма и явление интерференции с другими кишечными вирусами или между отдельными вакцинными штаммами вируса полиомиелита.

В дальнейшем разделе работы было уделено особое внимание изучению эффективности повторных ревакцинаций. Ревакцинации проводились конфетированной отечественной вакциной (производство Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР). Схемы вакцинации приведены выше. Доза вакцины — 10^5 ТЦД₅₀ — осталась без изменений.

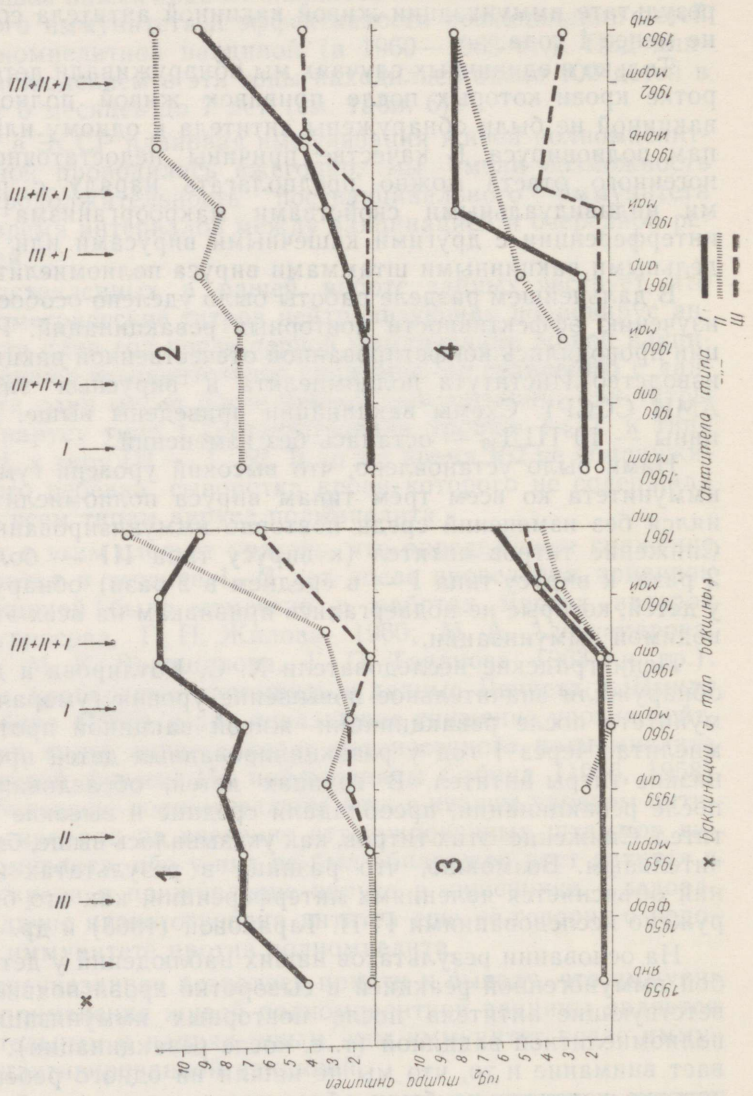
Нами было установлено, что высокий уровень гуморального иммунитета ко всем трём типам вируса полиомиелита сохранялся без изменений среди повторно иммунизированных детей. Снижение титров антител (к вирусу типа III — более, чем в 2 раза, к вирусу типа I — в среднем в 2 раза) обнаруживалось у детей, которые не подвергались прививкам на всех этапах проводимой иммунизации.

Ленинградские исследователи Х. С. Котлярова и др. (1963) обнаружили значительное повышение уровня гуморального иммунитета после ревакцинации живой вакциной против полиомиелита. Через 1 год у ревакцинированных детей преобладали низкие титры антител. В группах детей, обследованных нами после ревакцинации, преобладали средние и высокие титры антител. Снижение этих титров, как указывалось выше, было незначительным. Возможно, что разница в результатах исследований объясняется явлениями интерференции, как это было обнаружено исследованиями Г. П. Тарановой (1963) и др.

На основании результатов наших наблюдений у детей со слабой иммуногенной реакцией в сыворотке крови появились соответствующие антитела после повторных иммунизаций живой полиомиелитной вакциной (т. е. после ревакцинации). Заслуживает внимание и то, что мы не нашли ни одного ребёнка, в сыворотке которого не были обнаружены антитела после второй ревакцинации. Эти данные подчеркивают важность и необходимость повторных иммунизаций детей живой полиомиелитной вакциной. (Рисунок 4).

Результаты серологического обследования детей в Москве,

ДИНАМИКА ОБРАЗОВАНИЯ ПОЛИАНТИТЕЛА В РЕЗУЛЬТАТЕ ИММУНИЗАЦИИ ЖИВОЙ ВАКЦИНОЙ У ДЕТЕЙ СО СЛАБОЙ ИММУНОГЕННОЙ РЕАКЦИЕЙ



проведенного М. К. Ворошиловой, Г. П. Тарановой и др. (1963), указывают на то, что путем повторных вакцинаций может быть достигнут более прочный иммунитет к полиомиелиту.

Наши серологические исследования в 1963 г. также выявили зависимость длительности и напряженности иммунитета против полиомиелита от количества прививок живой полиомиелитной вакциной и подтвердили сохраняемость высокого уровня гуморального иммунитета среди обследованных нами ревакцинированных детей.

Значительный интерес представляют данные сравнения уровня гуморального иммунитета против полиомиелита у детей в обследованных коллективах в целом за весь период наших наблюдений, т. е. с 1957 г. по 1963 г. При этом сравнивались одни и те же возрастные группы. Обращает на себя внимание резкое снижение количества детей с пониженным титром антител ко всем трём типам полиовируса. В 1963 г. мы выявили таких детей среди непривитых в возрастной группе от 6 месяцев до 2 лет — 7% из всех обследованных. При этом почти все они были непривиты. У 84% детей были обнаружены нейтрализующие антитела ко всем типам полиовируса. До прививок в 1957 г. число детей, обладавших антителами к трём типам полиовируса, составляло 14% (в тех же возрастных группах).

В результате прививок живой вакциной у детей наблюдалось значительное повышение среднего уровня титров нейтрализующих полиовирус антител (рис. 1).

Параллельное исследование (1963 г.) сывороток крови по методу цветной реакции и реакции связывания комплемента помогло у 35,4% обследованных детей выявить одновременно нейтрализующие и комплементсвязывающие антитела к вирусу полиомиелита.

Приживляемость вакцинного вируса полиомиелита в кишечнике привитых детей (1959—1960 гг.).

Наряду с проведением серологических исследований мы попытались определить приживляемость вакцинного вируса в кишечнике вакцинированных при помощи изучения его выделяемости из кишечника, т. е. оценивать местный иммунитет. При анализе данных копровирусологических исследований было обнаружено значительное приживание вакцинного вируса типов I и II, особенно у детей, не имевших гомологичных антител (титры вируса в I гр. фекалий достигли $10^{6,5}$ ТЦД₅₀). Наиболее частое и интенсивное выделение вируса определяли на 6.—9. день после введения вакцины. Вирус типа III выделялся с меньшей интенсивностью и его наивысший титр был равен $10^{4,9}$ ТЦД₅₀. По отношению к вирусу типа III разница приживляемости у де-

ВЫДЕЛЕНИЕ ВАКЦИННОГО ВИРУСА ПОЛИОМИЕЛИТА ПОСЛЕ
РЕВАКЦИНАЦИИ 1960 Г. У ДЕТЕЙ С ВЫСОКИМИ И НИЗКИМИ ТИТРАМИ
НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ ПОЛИАНТИТЕЛ (СРЕДНИЕ ДАННЫЕ)

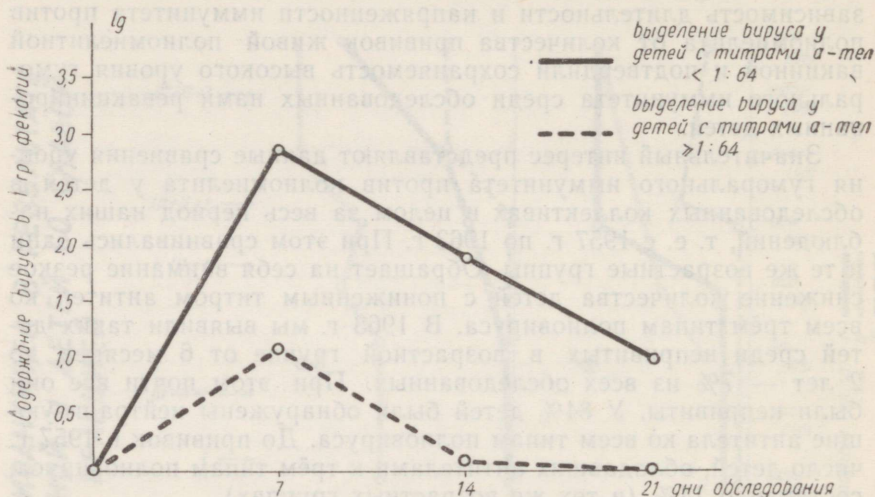


Рис. 5.

тей, обладавших до прививок антителами или при отсутствии их, не была столь отчетливой: выделение вируса оказалось почти одинаковым у детей обеих групп. ($\chi^2_I = 26,0$; $\chi^2_{II} = 20,3$; $\chi^2_{III} = 1,3$; $P < 0,05$).

Результаты копровирусологических исследований, проведенных нами в 1960 г., т. е. спустя один год после первичной иммунизации живой полиомиелитной вакциной, показывают менее частое и менее обильное выделение вакцинного вируса (средние титры выделяемого вируса в 1 гр. фекалий не превышали $10^{3,5}$ ТЦД₅₀). На 21. день выделялся вирус только у 22% иммунизированных детей (в 1959 г. соответственно 24—52%). Эти результаты указывают на то, что резистентность кишечного эпителия к вирусу полиомиелита после повторного введения живой полиомиелитной вакцины неуклонно возрастает. С увеличением титра антител до вакцинации наблюдалось менее интенсивная приживляемость вируса (корреляция между этими показателями была более отчетливо выражена в отношении вируса типов I и II — $r > -0,41$; $r_{III} \leq -0,25$).

Наши данные о приживлении вакцинного вируса в кишечнике еще раз подтвердили необходимость ревакцинации детей младшего возраста с целью создания достаточно прочного местного иммунитета против полиомиелита.

Аналогичные результаты были получены многими авторами

(Копровский, 1955, 1958; Сэбин, 1955, 1957; С. Г. Дроздов и др., 1961, 1962; В. И. Жевандрова, 1961; М. К. Ворошилова, 1961; М. А. Александрова, 1961; Гоффе, 1962; и др.).

Особого внимания заслуживают результаты коповирусологических и серологических исследований в отношении полиовируса типа III, так как иммунологическая эффективность живой вакцины типа III отличается от результатов после иммунизации вакциной типов I и II. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Резюмируя вышеприведенные результаты наших исследований, можно прийти к заключению, что применяемая в настоящее время отечественная живая вакцина против полиомиелита является весьма эффективным препаратом, создающим прочный и напряженный иммунитет у привитых. Начиная с 1961 г. в г. Таллине и во всей ЭССР не было зарегистрировано случаев заболевания полиомиелитом.

Однако для сохранения высокого уровня гуморального и местного иммунитета против полиомиелита необходимо ежегодное проведение ревакцинаций у детей младшего возраста.

ВЫВОДЫ

1. В течение 1957—1963 гг. в г. Таллине проводилось систематическое изучение состояния иммунитета против полиомиелита среди коллективов детей дошкольного возраста (от 6 месяцев до 7 лет).

В 1957 г. около 45% обследованных детей оказались с неполным комплектом нейтрализующих полиовирус антител, а у около 40% детей в сыворотке крови не удалось обнаружить антител ни к одному из типов полиовируса.

2. Исследованиями, проведенными нами в 1957—1959 гг., в период иммунизации инактивированной вакциной Солка, были выявлены значительные сдвиги гуморального иммунитета у вакцинированных детей. При этом ответная реакция организма детей на введение вакцины находилась в зависимости от наличия или отсутствия антител до вакцинации. Наиболее эффективное нарастание титров нейтрализующих полиовирус антител было выявлено у детей с низкими первоначальными титрами. Слабо выражена была реакция организма детей, в сыворотках которых не были обнаружены антитела до вакцинации.

Сдвиги в уровнях нейтрализующих антител были отмечены и у невакцинированных детей (латентная иммунизация), но эти сдвиги в титрах антител по сравнению с сдвигами у вакцинированных детей не были существенными, и ни в одном случае не было обнаружено изменений в отношении антител к вирусу типа III.

3. У 13% детей не было обнаружено антител даже после

трёхкратной прививки инактивированной вакциной. У значительной части детей нами было установлено снижение титров антител спустя 7—8 месяцев после трёхкратной прививки вакциной Солка, а у 10% детей титры антител снижались до неопределяемых величин. Особенно непродолжительным оказалось наличие антител к полиовирусу типа I.

4. Результаты серологических исследований в 1959 г., в период иммунизации живой полиомиелитной вакциной Сэбина, показали значительные сдвиги в уровне титров антител у привитых детей. Выявилась хорошая иммуногенная реакция на живую вакцину у детей, не имевших антител до вакцинации ни к одному из типов полиовируса (в отличие от реакции на инактивированную вакцину). У детей, не имевших гомологичных антител, они образовались к вирусу типа I в 97%, к типу II — в 94% и к типу III — в 86%. При этом на действие живой вакцины одинаково реагировали дети, не имевшие антител, не зависимо от того, были они привиты или непривиты по Солку.

5. Анализ результатов копровирусологических исследований этих же детей показал хорошую приживляемость вакцинного вируса типов I и II в кишечнике детей, не имевших в сыворотке крови гомологичных антител, и менее интенсивную приживляемость у детей с соответствующими антителами (иммунные дети). Вирус типа III приживлялся без существенной разницы в кишечнике детей, имевших или не имевших в сыворотке крови гомологичных антител. Была выявлена корреляция между нарастанием титра антител и приживляемостью вируса (частота, длительность, титры выделения вируса).

6. Результаты серологических и копровирусологических исследований в 1960 г. (проведенные через один год после первой иммунизации живой полиомиелитной вакциной), а также в последующие годы (в 1961—1963 гг.), показали, что иммунитет под действием живой вакцины является длительным и напряженным.

7. Сравнивая данные гуморального иммунитета против полиомиелита у обследованных детей в одних и тех же коллективах в целом за период наблюдений, т. е. с 1957 г. по 1963 г., выясняется резкое снижение числа детей, в сыворотке которых находили неполный комплект полиоантител. При этом выяснилось влияние кратности прививок живой вакциной на образование полноценного иммунитета у детей со слабой реактивностью организма.

В 1963 г. мы обнаружили детей, в сыворотке крови которых не были найдены антитела ко всем трём типам вируса полиомиелита только в возрасте до 2 лет, при этом почти все они были непривиты (7% из 180 обследованных). Кроме того, в 1963 г. было установлено, что 84% повторно привитых живой

вакциной детей имели полный комплект нейтрализующих антител ко всем трём типам вируса полиомиелита.

У таких детей наблюдалось повышение уровня средних геометрических титров антител в результате повторной иммунизации живой полиомиелитной вакциной.

Сыворотки крови у небольшой группы детей в 1963 г. были исследованы параллельно в реакциях нейтрализации и связывания комплемента. Комплекментсвязывающие антитела были обнаружены у 35% детей (спустя один год после иммунизации).

8. По результатам наших исследований можно прийти к заключению, что применяемая в настоящее время отечественная живая вакцина против полиомиелита является весьма эффективным препаратом, создающим прочный и напряженный иммунитет у повторно привитых детей. В результате плановых массовых прививок этой вакциной населения Эстонской ССР с 1961 года была ликвидирована заболеваемость полиомиелитом. Для сохранения высокого уровня гуморального и местного иммунитета необходимо проведение повторных ревакцинаций живой полиомиелитной вакциной у детей младшего возраста. Необходимым является дальнейшее серологическое и копровирусологическое исследование детей с целью наблюдения за напряженностью и длительностью у них иммунитета против полиомиелита.

Опубликованные работы по теме диссертации

Наименование	Где отпечатано	Примечание
1. Об эпидемиологических особенностях полиомиелита в ЭССР.	Сб. докладов первой научной конференции Таллинского н/и Ин-та ЭМГ, Таллин, 1957, 161.	
2. Poliomieliidi viirusoloogilisest diagnostikast.	Здравоохранение Эстонской ССР, 1958, 3, 44.	
3. Об иммунитете к полиомиелиту у дошкольников г. Таллина.	Сб. докладов второй научной конференции Таллинского н/и Ин-та ЭМГ, Таллин, 1959, 165.	
4. Серологическое исследование эффективности вакцинации против полиомиелита у дошкольников г. Таллина.	Сб. докладов второй научной конференции Таллинского н/и Ин-та ЭМГ, Таллин, 1959, 171.	

Наименование	Где отпечатано	Примечание
5. О серологических и вирусологических изменениях иммунитета против полиомиелита у населения Эстонской ССР в 1959—1960 гг.	Сб. докладов третьей научной конференции Таллинского н/и Ин-та ЭМГ, Таллин, 1961, 153.	Соавторы К. Х. Мянник, Л. С. Приймаги
6. Poliomieliit Eesti NSV-s 1959. a. enne ja pärast elanikkonna massilist vaksineerimist attenuueeritud elusvaksiiiniga.	Здравоохранение Эстонской ССР, 1960, 2, 21.	Соавторы Э. Раудам, Т. Куслап, К. Мянник
7. Uut laboratoorses tehnikas.	Здравоохранение Эстонской ССР, 1960, 2, 58.	
8. Лабораторное изучение случаев полиомиелита, возникших в районах массовой иммунизации населения Эстонской ССР живой вакциной против полиомиелита.	Полиомиелитная пероральная живая вакцина, Москва, 1961, 47.	Соавторы С. Г. Дроздов, Э. И. Раудам, Г. А. Ширман, Т. Р. Куслап, Т. В. Князева
9. Об особенностях эпидемиологии и клиники полиомиелита в Эстонской ССР после массовой вакцинации населения живой противополиомиелитной вакциной.	Полиомиелитная пероральная живая вакцина. Москва, 1961, 66.	Соавторы Э. И. Раудам, Т. Р. Куслап, К. Х. Мянник, О. М. Тамм
10. Об изменениях в составе антител к вирусу полиомиелита у детей в Таллинском доме ребенка при вакцинации убитой и живой вакцинами в 1957—1959 гг. I сообщение.	Полиомиелитная пероральная живая вакцина. Москва, 1961, 341.	
11. Об изменениях иммунитета у детей в результате активной иммунизации против полиомиелита.	В сб.: Исследования по микробиологии I, Ин-т экспериментальной и клинической медицины АН ЭССР, Таллин, 1961, 205.	
12. О циркуляции вируса полиомиелита III типа в детском коллективе после иммунизации живыми противополиомиелитными моновакцинами трех типов.	Труды Ин-та микробиологии АН Латвийской ССР, XVI, Рига, 1962, 75.	Соавторы С. Г. Дроздов, Г. А. Ширман, Е. Е. Ашмарина, Т. В. Князева

Наименование	Где отпечатано	Примечание
13. О серологических сдвигах в результате ревакцинации против полиомиелита в Эстонской ССР.	Труды Ин-та микробиологии АН Латвийской ССР, XVI, Рига, 1962, 135.	Соавторы К. Х. Мянник, Л. С. Приймаги
14. Об изменениях в составе нейтрализующих антител к вирусу полиомиелита у детей детских домов Таллина в 1960—1963 гг.	Материалы VIII научной сессии Ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов, 18—21 июня 1963 г. АМН СССР, Москва, 1963, 32.	

В. О. Таупере

Изучение серологических показателей иммунитета к полиомиелиту у детей дошкольного возраста в г. Таллине в период иммунизации инактивированной и живой вакцинами (1957—1963 гг.)

Сдано в набор 10/IV 1965. Подписано к печати 19/IV 1965. 60 × 90, 1/16. Печ. л. 1,75. Тираж 200 экз. МВ-02931. Заказ № 3070.

Типография им. Х. Хейдеманна. ЭССР, г. Тарту, ул. Юликооли, 17/19. II

Бесплатно

TÜ RAAMATUKOGU



10300016293708

Бесплатно