

СОСТОЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОЙ ИММУНИЗАЦИИ ПАРОТИТНОЙ ВАКЦИНОЙ «ЛЕНИНГРАД-3» С РАЗНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ АНТИГЕНА

¹НПО «Микроген», Москва; ²ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», п. Кольцово, Новосибирская обл.; ³ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, Москва

Цель. В течение трех лет изучали уровень и спектр нейтрализующей активности специфических антител у 60 добровольцев, привитых двумя сериями российской паротитной вакцины с разным содержанием антигена штамма вируса паротита (ВП) «Ленинград-3» (Л-3). *Материалы и методы.* В исследовании обе группы добровольцев имели сходные демографические и анамнестические характеристики. Ни у кого из 60 привитых добровольцев не было выявлено значимых поствакцинальных реакций. Уровень специфических антител (АТ) измеряли в ИФА и реакции нейтрализации (РН) со штаммом ВП Л-3 и с 5 гетерологичными штаммами ВП генотипов А, В, С, D, H. *Результаты.* Максимум «функциональной» активности специфических АТ в сыворотке добровольцев обеих групп в соответствии с полученными показателями индекса avidности (ИА) и уровнем нейтрализующих титров (НТ) в РН с 6 штаммами ВП наблюдался на 12-18 месяцы после вакцинации. При этом сам уровень специфических АТ в ИФА снижался, начиная с 12 месяца. В целом, отмечено падение всех показателей иммунитета в сыворотке добровольцев обеих групп к 3 году после вакцинации относительно соответствующих максимальных значений. В представленном исследовании серии паротитной вакцины, несмотря на значительную разницу в специфической активности штамма ВП «Л-3» в одной прививочной дозе (2,76 раза, U-test $p > 0,005$), обеспечивали формирование специфического иммунитета (по 8 показателям) на одинаковом уровне, а также одинаковую динамику у 60 однократно привитых добровольцев. *Заключение.* Исходя из полученных результатов представляется целесообразным контролировать или ограничивать верхний предел специфической активности ВП в прививочной дозе вакцины. Такое ограничение, на наш взгляд, позволит снизить количество неблагоприятных событий после иммунизации, в том числе трансмиссию вакцинного штамма ВП, а также сделать производство вакцины более экономичным.

Журн. микробиол., 2019, № 3, С. 37—45

Ключевые слова: специфическая активность вируса паротита в прививочной дозе, нейтрализующая активность антител и avidность в динамике

Е.В.Отрашевская¹, М.В.Кулак², Е.К.Букин², Г.М.Игнатев³

SPECIFIC HUMORAL IMMUNITY AFTER IMMUNIZATION WITH VACCINE CONTAINED LENINGRAD-3 (L-3) MUMPS VIRUS STRAIN OF DIFFERENT POTENCY

¹Scientific and Production Association for Immunobiological Preparations «Microgen», Moscow. ²State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Novosibirsk region; ³Chumakov Federal Scientific Centre for Research and Development of Immune and Biological Products, Moscow, Russia

Aim. The persistence of the specific antibodies and the kinetics of the antibody neutralizing activity level and spectrum were studied in two groups of healthy young adults after the immunization with two different vaccine lots characterized with the different vaccine potency were studied for 3 years. *Materials and methods.* Antibodies were measured by enzyme immunoassay (EIA) and by plaque reduction neutralization (PRN) assay using the L-3 vaccine mumps virus (MuV) and five more heterologous MuV strains of genotypes A, B, C, D and H as the targets in 3-year follow-up serum samples ($n=60$) of once-vaccinated volunteers.

Results. Maximal of the specific antibodies functional activity according to the avidity index as well as to the neutralizing activity level against 6 used in the investigation MuV strains was registered on month 12th till 18th after vaccination in both groups of volunteers. Interestingly the specific IgG levels registered by EIA were going already down from month 12th. It was a waning immunity tendency, in general, over time in both groups of volunteers. In the current investigation two vaccines lots contained significantly different MuV titer in one dose (2, 76-fold difference, U-test $p > 0,005$) induced the specific humoral immunity with no statistical differences in the measured parameters in 60 once vaccinated volunteers. *Conclusion.* The current study results make it possible to suggest controlling or limiting the maximum permissible level of vaccine potency, as no more. Such limitation could reduce the risk of the post vaccination reaction and of vaccine virus horizontal transmission. At the same time the optimal vaccine potency bound will make vaccine production more economical.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 3, P. 37—45

Key words: mumps vaccine potency, specific antibodies neutralizing activity and avidity kinetics

ВВЕДЕНИЕ

Вспышки паротитно-вирусной инфекции (ПВИ) в популяции с уровнем охвата специфической иммунизацией — хорошо известный феномен [4, 5, 10, 14]. Дискутируется вопрос о снижении показателей поствакцинального иммунитета с течением времени, особенно в условиях уменьшения циркуляции «диких» штаммов вирусов паротита (ВП) и соответственно снижения их бустерного влияния [8-10, 13, 15]. Многолетние наблюдения за эффективностью иммунизации паротитной вакциной в разных странах свидетельствует о необходимости мониторинга функционального состояния специфического иммунитета [5, 6], т.к. лишь некоторая часть поствакцинальных антител (АТ) иммунологически функциональна [3, 5, 6, 10]. Наиболее точно отражает функциональную активность противопаротитных АТ реакция нейтрализации [5, 6, 10]. Некоторые исследователи сходятся во мнении, что несмотря на серологическую монотипичность ВП, при анализе протективности паротитной вакцины необходимо оценивать спектр нейтрализующей активности специфических АТ, предпочтительно к «диким» штаммам ВП, циркулирующим на данной территории [4, 5, 11].

Все производители живых вакцин, в состав которых входит паротитный компонент, гарантируют минимальное (не менее) содержание ВП в прививочной дозе, которое обеспечивает сероконверсию у реципиентов [Rubin S.A. et al., 2013]. В открытых источниках отсутствуют результаты сравнительных исследований показателей специфического иммунитета после иммунизации паротитной вакциной с разным содержанием ВП в прививочной дозе.

В настоящем исследовании проведено сравнительное изучение показателей специфического иммунитета у здоровых добровольцев в течение трех лет после иммунизации сериями паротитной вакцины с разным уровнем специфической активности вакцинного штамма ВП в прививочной дозе. В динамике оценивали общий уровень, зрелость (авидность) и функциональную активность специфических АТ, т.е. спектр и уровень нейтрализующей активности к разным штаммам ВП

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было организовано как рандомизированное и слепое. Для участия в исследованиях приглашали здоровых (без хронических заболеваний) мужчин в возрасте 18-25 лет без вакцинации против эпидемического паротита и без паротит-

но-вирусной инфекции в анамнезе. Все добровольцы дали письменное согласие на участие в исследованиях. Все исследования были согласованы с этическим комитетом ГНЦ ВБ «Вектор». До начала исследований сыворотки добровольцев были проверены на отсутствие специфических антител (IgM и IgG) к ВП с использованием наборов ИФА (Enzygnost, Siemens Healthcare Diagnostics) и в реакции нейтрализации (РН) с ВП шести разных генотипов, включая вакцинный штамм «Л-3».

В итоге, для дальнейших исследований были отобраны 60 человек с отсутствием специфического гуморального иммунитета к ВП. Добровольцы рандомизировано были разделены на две равные группы и привиты двумя разными сериями паротитной вакцины производства НПО «Микроген». Одна группа добровольцев была привита серией паротитной вакцины «Х» со специфической активностью ВП 4,82 lg ТЦД₅₀ в одной прививочной дозе (по данным производителя). Вторая группа добровольцев была привита серией вакцины «У» со специфической активностью ВП 5,23 lg ТЦД₅₀ в одной прививочной дозе (по данным производителя).

В течение 21 суток после вакцинации проводили ежедневный медицинский осмотр добровольцев. В течение последующих 3 лет в динамике на 1, 3, 6, 9, 12, 24 и 36 месяцы у добровольцев брали образцы сыворотки крови. Собранные образцы сывороток хранили при температуре — 80 °С до одномоментного проведения исследований. При исследовании образцов оценивали титр специфических АТ, их функциональную активность (уровень и спектр нейтрализующей активности), а также зрелость (авидность).

Определение специфических АТ в сыворотке проводили с использованием наборов ИФА (Enzygnost, Siemens Healthcare Diagnostics). Использовали установленную производителем систему оценки результата: отрицательный $\leq 1:100$, положительный $\geq 1:200$, пороговый (равнозначный) $< 1:200$ и $> 1:100$. Оценку авидности специфических АТ проводили по ранее описанной методике [14]. Индекс авидности (ИА) определяли как процентное соотношение показателя абсорбции до и после обработки 6М мочевиной. Использовали установленную систему оценки ИА для паротитных АТ: ИА $\leq 31\%$ — низкий, ИА $\geq 32\%$ — высокий [Narita M. et al., 1998].

Реакцию нейтрализации (РН) проводили с вакцинными штаммами ВП: «Ленинград-3» («Л-3»), «Enders» (генотип А) и «Утабе» (генотип В), предоставленными Т.Н. Юнасовой (ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ), а также с «дикими» штаммами ВП: «Dragoon» (генотип «С», номер GenBank AY681495), «Petronov» (генотип «Н», номер GenBank AY669145) и «London-1» (генотип D), предоставленным доктором S. Rubin (FDA, США) по ранее описанной методике [4-6]. Отрицательный контроль (неиммунную сыворотку) использовали при проведении каждой РН. Титр 1:4 ($2^{-\log_2}$) был принят как пороговый в РН [Rubin S.A. et al., 2008].

Полученные в результате проведенных исследований нейтрализующие титры (НТ) были трансформированы в $-\log_2$ для статистической обработки. Средние значения титров АТ в группах выражали как среднее геометрическое (GM) \pm стандартное отклонение (SD), а средние значения ИА в группах выражали как среднее арифметическое (M) \pm SD. Статистический анализ проводили с вычислением Student's t-test (two-tail, paired) при сравнении исследуемых показателей в динамике в одной группе и с вычислением Mann-Whitney U-test при сравнении аналогичных показателей между группами. Для проверки взаимосвязи между показателями рассчитывали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Статистическую достоверность определяли как $p \leq 0.05$. Было проведено прогнозирование уровня специфических АТ по окончании периода наблюдения с помощью линейных трендов через функцию «предсказание» (Microsoft Excel 2010).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ни у одного привитого добровольца не было отмечено каких-либо поствакцинальных реакций. В течение 3 лет после проведенной вакцинации ни у одного участника не была зарегистрирована паротитно-вирусная инфекция.

Результаты измерения специфических АТ и их avidности представлены на рис. 1 и 2. Через 1 месяц после вакцинации сероконверсия в ИФА была выявлена у семерых привитых в группе «Y» и четверых в группе «X», а с 3 месяца все участники были серопозитивными. Далее динамика титра специфических АТ в ИФА была схожа вне зависимости от титра ВП в прививочной дозе (рис.1). При сравнении титров специфических АТ между двумя группами привитых добровольцев статистическая разница не была выявлена на всем периоде наблюдения, U-test $p > 0,05$. Максимальный уровень специфических АТ наблюдался на 9 месяце после вакцинации. Затем на 36 месяце после вакцинации в крови добровольцев обеих групп отмечалось достоверное падение титра специфических АТ (t-test $p < 0,004$), хотя сами титры при этом оставались положительными ($\geq 1:100$).

Максимальные средние значения ИА в обеих группах добровольцев наблюдались на 18 месяце и составляли в обеих группах (M) $>32\%$, что свидетельствует о формировании зрелого специфического иммунитета. Достоверной разницы между группами по ИА не было выявлено, U-test $p > 0,05$. Следует отметить, что после достижения максимальных значений ИА в обеих группах достоверного падения показателя не наблюдалось до конца наблюдения, t-test $p > 0,05$. Ни в одной из групп не было выявлено корреляции между титром АТ и уровнем ИА.

Через 3 месяца после иммунизации у всех участников отмечена сероконверсия в РН с вакцинным штаммом ВП «Л-3». Динамика НТ к штамму ВП «Л-3» была схожа в обеих группах добровольцев вне зависимости от титра ВП в прививочной дозе (рис.3). При сравнении НТ к штамму ВП «Л-3» в сыворотке крови привитых между группами достоверной разницы не выявлено ни на одной точке исследования (U-test $p > 0,05$). С 6 месяца после вакцинации и до конца строка наблюдения в сы-

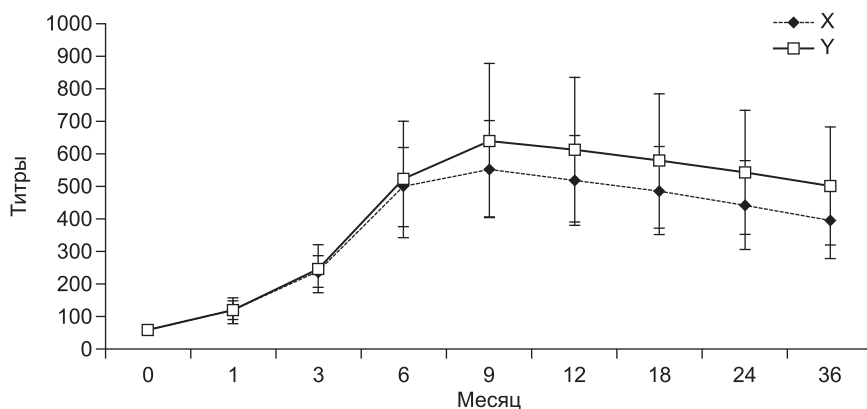


Рис. 1. Динамика специфических АТ в сыворотке крови вакцинированных добровольцев после однократной иммунизации паротитной вакциной сериями с разной специфической активностью ВП в прививочной дозе.

0 месяц — до вакцинации; «X» — группа добровольцев, привитых серией вакцины со специфической активностью ВП 4,82 lg ТЦД₅₀ в одной прививочной дозе; «Y» — группа добровольцев, привитых серией вакцины со специфической активностью ВП 5,23 lg ТЦД₅₀ в одной прививочной дозе (здесь и на рис. 2, 3).

Значения титров АТ в ИФА представлены, как GM±SD.

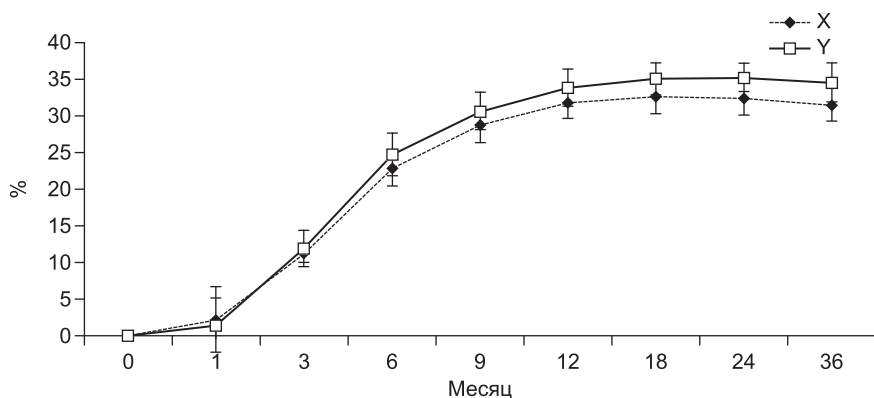


Рис. 2. Динамика ИА специфических АТ в сыворотке крови вакцинированных добровольцев после однократной иммунизации паротитной вакциной сериями с разной специфической активностью ВП в прививочной дозе.

Значения ИА в ИФА представлены, как $M \pm SD$.

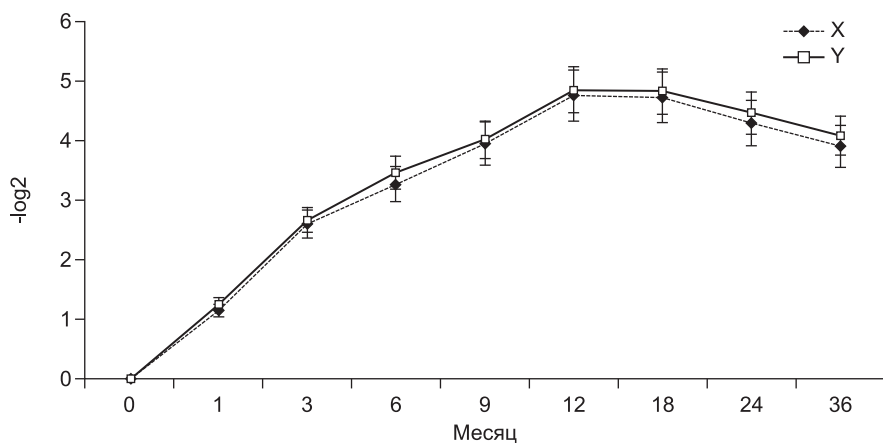


Рис. 3. Динамика титров нейтрализующих АТ к вакцинному штамму ВП «Л-3» в сыворотке крови вакцинированных добровольцев после однократной иммунизации паротитной вакциной сериями с разной специфической активностью ВП в прививочной дозе.

Значения титров АТ в РН представлены, как $GM \pm SD$.

в сыворотке крови всех привитых добровольцев в обеих группах титры в РН к вакцинному штамму ВП «Л-3» были $\geq 3 - \log_2$. Максимальные титры нейтрализующих антител наблюдались на 12 месяце и сохранялись на 18 месяце ($4,76 \pm 0,61 - \log_2$ и $4,86 \pm 0,66 - \log_2$) в группе добровольцев «X» и «Y» соответственно. Затем к 36 месяцу отмечалось достоверное падение НТ к штамму ВП «Л-3» в обеих группах (t -test $p < 0,05$).

С 6 месяца после вакцинации привитые в обеих группах обладали НТ в полном спектре, т.е. ко всем 5 гетерологичным штаммам ВП, использованным в нашем исследовании. Максимальные НТ к гетерологичным штаммам ВП наблюдались через 12 месяцев и сохранялись через 18 месяцев в обеих группах, и составляли $> 2 - \log_2$, $\min 2,42 \pm 0,5 - \log_2$, $\max 3,07 \pm 0,63 - \log_2$ (табл.). При сравнении НТ к соответствующим гетерологичным штаммам ВП между двумя группами привитых добровольцев достоверная разница не выявлена (U -test $p > 0,4$). Ожидаемо НТ к данным штаммам

Титры нейтрализующих антител к пяти гетерологичным штаммам ВП в сыворотке крови вакцинированных добровольцев после однократной иммунизации паротитной вакциной сериями с разной специфической активностью ВП в прививочной дозе

Месяцы		0	1	3	6	9	12	18	24	36	
Генотипы штаммов ВП	Серии вакцин-ны	Нейтрализующие титры в РН (-log ₂) GM±SD									
		«А»	X	0	1,12±0,38	1,68±0,66	2,58±0,71	3,21±0,75	3,67±0,78	3,69±0,58	3,50±0,71
	Y	0	1,18±0,42	1,82±0,63	2,70±0,75	3,24±0,75	3,73±0,76	3,75±0,65	3,53±0,68	3,19±0,62	
«В»	X	0	0	1,41±0,51	2,52±0,67	3,13±0,66	3,55±0,76	3,57±0,67	3,22±0,70	2,85±0,69	
	Y	0	1,02±0,16	1,63±0,58	2,70±0,75	3,25±0,71	3,72±0,75	3,72±0,62	3,37±0,66	3,10±0,71	
«D»	X	0	0	1,23±0,47	2,51±0,72	2,87±0,76	3,34±0,69	3,40±0,78	3,10±0,63	2,76±0,63	
	Y	0	1,02±0,18	1,26±0,47	2,50±0,75	2,90±0,77	3,41±0,66	3,60±0,76	3,24±0,63	3,00±0,66	
«H»	X	0	0	1,23±0,46	2,29±0,47	2,48±0,51	2,77±0,60	2,85±0,58	2,62±0,51	2,32±0,49	
	Y	0	0	1,23±0,46	2,32±0,48	2,62±0,47	2,87±0,57	2,91±0,54	2,68±0,54	2,42±0,51	
«C»	X	0	0	1,26±0,48	2,32±0,49	2,52±0,50	2,90±0,51	2,94±0,57	2,68±0,54	2,35±0,56	
	Y	0	0	1,26±0,47	2,38±0,50	2,61±0,29	3,01±0,51	3,05±0,54	2,90±0,57	2,48±0,54	

Пр и м е ч а н и е. 0 месяц — до вакцинации; «X» — группа добровольцев, привитых серией вакцины со специфической активностью ВП 4,82 lg ТЦД₅₀ в одной прививочной дозе; «Y» — группа добровольцев, привитых серией вакцины со специфической активностью ВП 5,23 lg ТЦД₅₀ в одной прививочной дозе. А — генотип «А», штамм ВП «Enders», В — генотип «В», штамм ВП «Urabe», С — генотип «С», штамм ВП «Dragoon», D — генотип «D», штамм ВП «London-1», H — генотип «H», штамм ВП «Petropov».

ВП в обеих группах добровольцев были достоверно ниже, чем НТ к вакцинному штамму ВП «Л-3» (U-test $p < 0,005$) в течение всего периода наблюдения (табл.). При сравнении НТ к разным штаммам ВП минимальная разница у добровольцев обеих групп наблюдалась между НТ к вакцинному штамму ВП «Л-3» и НТ к штаммам ВП генотипов «А», «В» и «D» (1,3-1,4 раза, t-test $p < 0,05$), а максимальная разница наблюдалась между НТ к вакцинному штамму ВП «Л-3» и НТ к штаммам ВП генотипов «С» и «Н» (1,6-1,9 раза, t-test $p < 0,005$). У всех привитых добровольцев на протяжении всего периода наблюдения не выявлена корреляция между титрами специфических АТ и НТ к штамму «Л-3» ($r = -0,23-0,031$), также как и между титром специфических АТ в ИФА и титрами в РН со всеми 5 штаммами ВП была крайне слабой. Отмечена положительная корреляция между НТ к штамму «Л-3» и НТ к 5 гетерологичным штаммам ВП ($r = 0,63-0,79$) у добровольцев обеих групп на протяжении периода с 12 по 24 месяц после вакцинации. Однако на 36 месяце наблюдения корреляция между НТ к штамму «Л-3» и НТ к ВП генотипов «С» и «Н» достоверно упала до $r = 0,42-0,46$ ($p < 0,05$). В целом, соответствующие коэффициенты корреляции между НТ специфических АТ у привитых добровольцев обеих групп не отличались ($p > 0,03$).

При проведении математического прогнозирования с помощью расчета линейного тренда средние геометрические титры (СГТ) специфических АТ в сыворотке крови опустились бы ниже пороговых значений (1:100) в группе привитых серий «Х» через 6 лет после иммунизации, а в группе привитых серий «У» через 8 лет после иммунизации. При аналогичном расчете линейного тренда НТ к вакцинному штамму ВП «Л-3» опустились бы ниже порогового уровня (<1:4) в группе добровольцев с серией «Х» через 7 лет после иммунизации и через 9 лет после иммунизации в группе добровольцев с серией «У». При расчете линейного тренда НТ к штаммам генотипов С и Н опустились бы ниже уровня пороговых значений через 5 лет после иммунизации у добровольцев обеих групп; НТ к остальным гетерологичным штаммам ВП опустились бы ниже порогового уровня через 6 лет в обеих группах добровольцев. Следует учесть, что данный математический прогноз был проведен для однократно привитых добровольцев без учета вероятности встреч реципиентов с «дикими» штаммами ВП и соответственно их бустерного влияния.

В представленном исследовании обе группы добровольцев имели сходные демографические и анамнестические характеристики. Ни у кого из 60 привитых добровольцев не было выявлено каких-либо значимых поствакцинальных реакций. Полная сероконверсия с учетом не только уровня специфических АТ в ИФА, но и НТ к вакцинному штамму ВП «Л-3» была зарегистрирована у всех добровольцев обеих групп через 3 месяца после вакцинации. Полный спектр нейтрализующих АТ в РН с 5 гетерологичными штаммами ВП был отмечен в сыворотке добровольцев через 6 месяцев после вакцинации. Максимум «функциональной» активности специфических АТ в соответствии с полученными показателями ИА и уровнем НТ в РН с 6 штаммами ВП наблюдался на 12-18 месяцы после вакцинации, при этом сам уровень специфических АТ в ИФА снижался с 12 месяца.

Отсутствие корреляции между уровнем специфических АТ, измеренным в ИФА, и уровнем НТ в РН с вакцинным штаммом ВП, продемонстрированное в настоящем исследовании, было также ранее показано другими исследователями [2, 3, 11]. Данный феномен объясняется, прежде всего, использованием разных антигенов ВП в серологических методиках. Некоторые исследователи предлагают использовать один и тот же антиген ВП и в ИФА, и в РН для определения уровня протективности паротитной вакцины [2, 3, 14]. На наш взгляд, наиболее целесообразно использовать

именно вакцинный штамм ВП как в ИФА, так и в РН. Такой универсальный подход позволил бы более объективно оценить уровень поствакцинального иммунитета.

На данном этапе отсутствует единое мнение относительно уровня протективности специфических АТ к ВП [3]. Большинство исследователей расценивает именно $НТ \geq 3\text{-log}_2$, как «вероятно протективные» [7, 11]. В нашем исследовании НТ к вакцинному штамму ВП на уровне $\geq 3\text{-log}_2$ обеспечивали полный спектр нейтрализующей активности (к 5 гетерологичным штаммам ВП) на уровне $НТ \geq 2\text{-log}_2$ в обеих группах привитых добровольцев. Нейтрализующая активность специфических АТ была разной в зависимости от штамма ВП, используемого при проведении РН. Аналогичные результаты были продемонстрированы ранее [2, 7]. Известно, что вспышки ПВИ среди вакцинированного молодого населения объясняются не только падением иммунитета, но и существующей разницей в антигенной структуре между вакцинным штаммом и циркулирующими «дикими» штаммами ВП [12]. Нейтрализующая активность специфических АТ к наиболее генетически отдаленным штаммам ВП в нашем исследовании была статистически ниже нейтрализующей активности АТ к вакцинному штамму ВП. Поэтому ожидаемо, что при отсутствии контактов НТ с «дикими» штаммами ВП упадут ниже протективного быстрее, чем НТ к вакцинному штамму ВП в РН. При математическом расчете трендов в нашем исследовании оказалось, что НТ специфических АТ к «диким» штаммам ВП оказались бы ниже порогового уровня практически в одно время в обеих группах добровольцев, т.е. независимо от титра ВП в прививочной дозе.

Некоторые исследователи [3, 13] предлагают дополнительно исследовать нейтрализующую активность сыворотки к «диким» штаммам ВП, т.к. именно способность специфических АТ нейтрализовать «дикие» штаммы ВП является маркером протективности паротитной вакцины. На наш взгляд, целесообразно проводить комплексное исследование поствакцинального иммунитета, включая титр специфических АТ в ИФА и их нейтрализующую активность с использованием антигена вакцинного штамма ВП в обоих методах исследования, а также дополнительно определять спектр и уровень нейтрализующей активности специфических АТ к циркулирующим «диким» штаммам ВП. Такое комплексное исследование поствакцинального иммунитета позволит объективно оценить его протективный уровень и даже прогнозировать ситуацию по эпидемическому паротиту в регионе.

В представленном исследовании серии паротитной вакцины, несмотря на значительную разницу в специфической активности штамма ВП «Л-3» в одной прививочной дозе (2,76 раза, U-test $p > 0,005$), обеспечивали формирование специфического иммунитета (по 8 показателям) на одинаковом уровне у 60 однократно привитых добровольцев.

Относительно высокая специфическая активность ВП в прививочной дозе может явиться причиной трансмиссии вакцинного штамма ВП, а в некоторых случаях причиной повышенной «реактогенности» самой вакцины для «чувствительного» реципиента [1, 6]. Производители вакцин против ВП чаще всего гарантируют минимальный эффективный уровень специфической активности ВП в вакцине, не ограничивая ее верхний предел. Исходя из полученных результатов, а также данных ранее проведенных исследований [1, 2, 6] представляется целесообразным контролировать или ограничивать верхний предел специфической активности ВП в прививочной дозе паротитной вакцины. Мониторинг поствакцинального иммунитета после двукратной иммунизации с использованием предложенного в нашем исследовании комплексного подхода позволит сделать более определенный вывод о целесообразности ограничения верхнего предела специфической активности ВП в

прививочной дозе паротитной вакцины. Такое ограничение, на наш взгляд, позволит снизить количество неблагоприятных событий после иммунизации, в том числе трансмиссию вакцинного штамма ВП, а также сделать производство паротитной вакцины более экономичным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатъев Г.М., Кулак М.В., Отрашевская Е.В. и др. Изучение безопасности паротитной вакцины. Журн. микробиол. 2015, 6:43-50
2. Отрашевская Е.В., Букин Е.К., Красильников И.В., Игнатъев Г.М. Состояние специфического гуморального иммунитета после однократной иммунизации паротитной вакциной: данные трехлетнего наблюдения. Вопросы вирусологии. 2011, 3:22-25.
3. Allwinn R., Zeidler B., Steinhagen K. et al. Assessment of mumps virus-specific antibodies by different serological assays: which test correlates best with mumps immunity? Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011, 10:1223-1228.
4. Atrasheuskaya A.V., Blatun E.M., Kulak M.V. et al. Investigation of mumps vaccine failures in Minsk, Belarus. Vaccine. 2007, 25:4651-4658.
5. Atrasheuskaya A.V., Kulak M.V., Rubin S., Ignatyev G.M. Mumps vaccine failure investigation in Novosibirsk, Russia, 2002-2004. Clin. Microbiol. Infect. 2007, 13:670-676.
6. Atrasheuskaya A.V., Neverov A.A., Rubin A.V., Ignatyev G.M. Horizontal transmission of the L-3 live attenuated mumps vaccine virus. Vaccine. 2006, 24:1530-1536.
7. Cortese M.M., Barskey A.E., Tegtmeier G.E. et al. Mumps antibody levels among students before a mumps outbreak: in search of a correlate of immunity. J. Infect. Dis. 2011, 9:1413-1422.
8. Date A.A., Kyaw M.H., Rue A.M. et al. Long-term persistence of mumps antibody after receipt of 2 MMR vaccinations and antibody response after a third MMR vaccination among a university population. J. Infect. Dis. 2008, 197:1662-1668.
9. Davidkin I., Jokinen S., Broman M. et al. Persistence of measles, mumps and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow up. J. Infect. Dis. 2008, 197:950-956.
10. Dayan G.H., Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations; are available mumps vaccine effective enough to prevent outbreaks? Clin. Infect. Dis. 2008, 47:1458-1467.
11. Gouma S., Ten Hulscher H.I., et al. Mumps-specific cross-neutralization by MMR vaccine-induced antibodies predicts protection against mumps virus infection. Vaccine. 2016, 35:4166-4171.
12. Hanna-Wakima R., Yasukawa L.L., Sung P. et al. Immune responses to mumps vaccine in adults who were vaccinated in childhood. J. Infect. Dis. 2008, 12:1669-1675.
13. Jokinen S., Osterlund P., Julkunen I., Davidkin I. Cellular immunity to mumps virus in young adults 21 years after measles-mumps-rubella vaccination. J. Infect. Dis. 2000, 6:861-867.
14. Kenny L., O'Kelly E., Connell J. et al. Mumps outbreaks in a highly vaccinated population: Investigation of a neutralization titre against the current circulating wildtype genotype G5 mumps virus. J. Clin. Virol. 2016, 74:8-12.
15. Kontio M., Jokinen S., Paunio M. et al. Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. J. Infect. Dis. 2012, 10:1542-1548.

Поступила 10.06.18

Контактная информация: Отрашевская Е.В.,
115088, Москва, 1 Дубровская ул., 15, р.т. (495)790-77-73 доб. 22-24