

tion of lactoferrin and secretory immunoglobulin A in mother's milk. *Evol. Med. Public. Health.* 2015, 20 (1): 21–31.

3. Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Adv. Clin. Chem.* 2015, 68: 1–55.
4. Gibbins H.L., Proctor G.B., Yakubov G.E. et al. SIgA binding to mucosal surfaces is mediated by mucin-mucin interactions. *PLoS One.* 2015, 20; 10 (3): e0119677.
5. Gupta I., Sehgal R., Kanwar R.K. et al. Nanocapsules loaded with iron-saturated bovine lactoferrin have antimicrobial therapeutic potential and maintain calcium, zinc and iron metabolism. *Nanomedicine (Lond).* 2014, 2: 1–26.
6. Hao J., Wang C., Yuan J. et al. A pro-inflammatory role of C5L2 in C5a-primed neutrophils for ANCA-induced activation. *PLoS One.* 2013, 13; 8 (6): e66305.
7. Koning N., Kessen S.F., Van Der Voorn J.P. et al. Human milk blocks DC-SIGN-pathogen interaction via MUC1. *Front. Immunol.* 2015, 13; 6: 112.
8. Lehmann F.S., Burri E., Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2015, 8 (1): 23–36.
9. Panda S., Ding J.L. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. *J. Immunol.* 2015, 1; 194 (1): 13–20.
10. Yamamoto T. The clinical value of faecal calprotectin and lactoferrin measurement in postoperative Crohn's disease. *United European Gastroenterol. J.* 2015, 3 (1): 5–10.

Поступила 20.01.16

Контактная информация: Ахматова Н.К., д.м.н.,
105064, Москва, М.Казенный пер., 5А, р.т. (495)917-49-00

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

*В.Б.Полищук¹, А.А.Рыжов¹, М.П.Костинов¹, О.О.Магаршак¹,
А.Д.Шмитько¹, И.В.Лукачев¹, Г.В.Васильева¹, Д.А.Благовидов¹,
А.Г.Чучалин², С.Н.Авдеев², Н.А.Карчевская²*

СОСТОЯНИЕ ПРОТИВОКОРЕВОВОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, ²НИИ пульмонологии, Москва

Цель. Определение напряженности иммунитета к кори у пациентов листа ожидания трансплантации легких. *Материалы и методы.* Исследовали уровень IgG к вирусу кори в сыворотках крови 80 взрослых пациентов (средний возраст $35,8 \pm 11,4$ лет) листа ожидания трансплантации легких, ранее не болевших корью. Определение уровня IgG к вирусу кори проводили методом ИФА с использованием стандартного набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (ВекторКорь-IgG). *Результаты.* Защитный уровень IgG к вирусу кори (более 0,18 МЕ/мл) был зарегистрирован у 83,8% обследованных пациентов. Средний уровень противокоревых антител был в пределах защитных значений и составил 1,53 МЕ/мл (95% доверительный интервал 1,17 — 1,89). В большинстве проанализированных образцов (55,2%) был зарегистрирован средний уровень (от 1 до 5 МЕ/мл) противокоревых антител. Была выявлена положительная корреляция между значениями антител и возрастом пациентов ($r=0,43$). Не было выявлено зависимости между уровнем антител и проводимой ранее гормональной и цитостатической терапией. *Заключение.* Пациенты листа ожидания трансплантации солидных органов являются группой риска по развитию тяжелого течения коревой инфекции, что диктует необходимость проведения вакцинации в короткие сроки до или после постановки в лист ожидания.

Журн. микробиол., 2016, № 4, С. 55–60

Ключевые слова: вакциноуправляемые инфекции, корь, трансплантация легких, антитела к вирусу кори, иммунокомпрометированные пациенты

V.B.Polischuk¹, A.A.Ryzhov¹, M.P.Kostinov¹, O.O.Magarshak¹,
A.D.Shmitko¹, I.V.Lukachev¹, G.V.Vasileva¹, D.A.Blagovidov¹,
A.G.Chuchalin², S.N.Avdeev², N.A.Karchevskaya²

CONDITION OF ANTI-MEASLES IMMUNITY IN PATIENTS ON WAITING-LIST FOR LUNG TRANSPLANTATION

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, ²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Aim. Determination of intensity of immunity against measles in patients on waiting-list for lung transplantation. *Materials and methods.* IgG levels against measles virus were studied in blood sera of 80 adult patients (mean age 35.8 ± 11.4 years) on waiting-list of lung transplantation, without history of this disease. Determination of IgG levels against measles virus was carried out by ELISA using a standard kit from «Vektor-Best» (VectoMeasles-IgG). *Results.* Protective level of IgG against measles virus (above 0.18 IU/ml) was registered in 83.3% of examined patients. Mean level of anti-measles antibodies was within protective values — 1.53 IU/ml (95% confidence interval 1.17 — 1.89). Medium level of anti-measles antibodies (1 — 5 IU/ml) was registered in most of the analyzed samples (55.2%). A positive correlation between values of antibodies and age of patients ($r=0.43$) was detected. Dependence between levels of antibodies and previously executed hormonal and cytostatic therapy was not detected. *Conclusion.* Patients on waiting-list of solid organ transplantation are a group of risk for development of severe course of measles infection, that dictates the necessity of execution of vaccination at short terms before or after registration on the waiting-list.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 4, P. 55—60

Key words: vaccine-controlled infections, measles, lung transplantation, anti-measles antibodies, immune-competent patients

ВВЕДЕНИЕ

Для пациентов, которым планируется трансплантация легких, профилактика вакциноуправляемых инфекций (ВУИ) является важной и неотъемлемой частью предупреждения инфекционных осложнений в целом. У данного контингента больных отмечается более тяжелое и осложненное течение таких ВУИ как корь, ветряная оспа, грипп, инвазивные формы пневмококковой инфекции. Это обусловлено тем, что в лист ожидания трансплантации включаются больные с тяжелой бронхолегочной патологией, у которых исчерпаны другие методы лечения, в том числе, обладающие иммуносупрессивным действием, и данный контингент пациентов необходимо расценивать как иммунокомпрометированных.

Оценка вакцинального статуса кандидатов на трансплантацию с последующим составлением индивидуального графика вакцинации с целью достижения максимального уровня защиты против ВУИ до проведения ТСО является одной из важнейших задач предтрансплантационного периода.

Вопрос о необходимости проведения вакцинации пациентов с тяжелой органной патологией должен решаться как можно раньше после их постановки в лист ожидания трансплантации. Прогрессирование основного заболевания и, как следствие, интенсификация терапии в предтрансплантационном периоде может отрицательно сказываться на способности иммунной системы пациента к выработке адекватной защиты против вирусных и бактериальных инфекционных агентов [10]. Проводимая после трансплантации пожизненная иммуносупрессивная терапия с целью предупреждения отторжения аллографта вызывает дальнейшее угнетение иммунной системы [10]. Одновременно с

этим у пациентов, включенных в лист ожидания, важным моментом является определение уровня специфических антител к ВУИ, так как даже проведенная в полном объеме вакцинация не гарантирует их значений на протективном уровне, особенно у пациентов с длительным анамнезом и прогрессированием основного заболевания.

Хотя достигаемый уровень антител против вакциноуправляемых инфекций у кандидатов на трансплантацию часто бывают субоптимальными, их уровень обычно еще более снижен, если вакцина вводится в посттрансплантационном периоде. Кроме этого, в посттрансплантационном периоде более сильный антительный ответ отмечается на введение бустерной дозы вакцины, чем если пациент прививается впервые [6].

Несмотря на то, что вакцинопрофилактика является наиболее эффективным способом предупреждения ВУИ и их осложнений, необходимо отметить низкий охват вакцинацией данного контингента больных как взрослых, так и детей, на что указывают публикации многих авторов [7, 9, 12]. Так, согласно [7], на момент проведения ТСО вакцинация в полном объеме была проведена только у 71% детей, несмотря на тот факт, что они находились под постоянным наблюдением в профильных медицинских центрах. Среди причин низкого охвата вакцинацией отмечают акцентирование внимания на лечении основного заболевания, частые госпитализации пациентов. Кроме того, лечащие врачи часто расценивают состояние пациента как тяжелое для проведения вакцинации [7]. Низкий охват вакцинацией отмечается также среди взрослых пациентов, например, против пневмококковой инфекции [12]. Часто пациенты недостаточно информированы о необходимости проведения вакцинации [9].

Особое внимание уделяется вакцинации в предтрансплантационном периоде живыми вакцинами. Необходимо учитывать, что заболевание такими вирусными инфекциями, как корь или ветряная оспа, на фоне проведения иммуносупрессивной терапии может принимать очень тяжелое течение [7]. Проведение ТСО рекомендуется не ранее чем через 1 — 2 месяца после введения живых вакцин [10, 11]. В посттрансплантационном периоде их введение не рекомендуется, так как это может привести к безудержной пролиферации аттенуированного штамма [7]. В связи с этим, вакцинацию против кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы необходимо проводить как можно раньше после постановки пациента в лист ожидания трансплантации.

Важно отметить, что в настоящее время отмечается ухудшение эпидемической ситуации по кори в мире и России. Массовая вакцинация против коревой инфекции, которая проводилась в рамках программы элиминации кори, способствовала значительному снижению инфекции. Однако в последние годы во многих регионах Европы и России были отмечены крупные вспышки коревой инфекции [5, 8]. При этом отмечается рост заболеваемости среди взрослых с преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм заболевания [5]. Цель работы — определение напряженности иммунитета к кори у пациентов листа ожидания трансплантации легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали уровень антител к вирусу кори в сыворотках крови 80 пациентов (средний возраст $35,8 \pm 11,4$ лет) с тяжелой бронхолегочной патологией, включенных в лист ожидания трансплантации легких, ранее не болевших корью. Определение уровня IgG к вирусу кори проводили методом ИФА с использованием стандартного набора фирмы «Вектор-Бест» (ВектоКорь-IgG).

Результат анализа считали положительным, если концентрация IgG к вирусу кори в исследуемом образце была равна или превышала 0,18 МЕ/мл. Уровень антител в диапазоне от 0,18 МЕ/мл до 1 МЕ/мл расценивался как низкий, от 1 МЕ/мл до 5 МЕ/мл и более 5 МЕ/мл — как средний и высокий соответственно. Забор крови проводился в стационарных или амбулаторных условиях.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы STATISTICA 7 для непараметрических выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень противокоревых антител был определен в сыворотках крови 80 пациентов с различными заболеваниями бронхолегочной системы в возрасте от 17 лет до 65 лет, которые проходили обследование по поводу включения в лист ожидания трансплантации легких. Среди обследованных больных было 46 (57,5%) женщин и 34 (42,5%) мужчины. У 28 (35%) пациентов имели место обструктивные заболевания легких, у 9 (11,3%) больных — сосудистые заболевания легких, у 14 (17,5%) человек — муковисцидоз и у 29 (36,3%) больных — рестриктивные заболевания легких; 43 (53,8%) пациента до проведения обследования не получали гормональную и цитостатическую терапию; 24 обследованным (30%) ранее проводилась только гормональная, а 13 — (16,3%) гормональная и цитостатическая терапия.

Исследование сывороток крови пациентов на наличие IgG к вирусу кори показало, что из 80 обследованных 13 (16,3%) человек были серонегативными. Среди 67 (83,8%) серопозитивных пациентов низкий уровень антител к вирусу кори был выявлен у 25 (37,3%) пациентов, средний и высокий — у 37 (55,2%) и 5 (7,5%) обследованных соответственно.

Сравнительный анализ не выявил достоверных различий в уровне антител (АТ) к вирусу кори у пациентов различных нозологических групп ($p=0,28$).

Детальный анализ полученных результатов показал, что наибольшее число серонегативных пациентов было отмечено в молодых возрастных группах — 22,2% в группе больных с сосудистыми заболеваниями легких и 28,6 в группе больных муковисцидозом. Среди пациентов с обструктивными и рестриктивными заболеваниями серонегативных к вирусу кори было значительно меньше — 14,3 и 10,3% соответственно. Была выявлена положительная корреляция между уровнем противокоревых антител и возрастом обследованных пациентов ($r=0,43$).

Во всех группах обследованных, кроме группы пациентов с муковисцидозом, преобладали больные со средним уровнем противокоревых антител (от 44,4 до 55,2%). Самый большой процент обследованных (35,7) с низким уровнем антител был в группе больных муковисцидозом.

Исследование уровня антител к вирусу кори в зависимости от назначенной терапии показало, что в группе пациентов, не получавших гормональную и цитостатическую терапию, средний уровень антител составил 1,47 МЕ/мл (95% доверительный интервал 0,98 — 1,96), а в группе пациентов, получавших ранее иммуносупрессивные препараты — 1,6 МЕ/мл (95% доверительный интервал 1,06 — 2,14).

Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в уровне противокоревых антител между группами пациентов, получавших в анамнезе только гормональную терапию и без нее и тех обследованных, которым ранее проводилась как гормональная, так и цитостатическая терапия ($p=0,34$).

В создавшихся условиях неблагоприятной эпидемической ситуации по

возникновению коревой инфекции среди населения, особенно среди подростков и взрослых, в том числе ранее привитых, сохраняется риск заболевания у пациентов, страдающих различными хроническими заболеваниями, в том числе у кандидатов на трансплантацию легких.

В проведенном исследовании процент серопозитивных к вирусу кори пациентов составил 83,8%, что сопоставимо с аналогичными данными у здоровых лиц [4]. При этом, по данным других авторов удельный вес серонегативных к вирусу кори лиц может достигать более 30% [2]. Полученные результаты не достигают показателя критерия эпидемиологического благополучия при кори, при котором число серонегативных лиц не должно превышать 7% [3]

Несмотря на отсутствие различий в сохранении противокоревых антител среди кандидатов на трансплантацию легких и здоровых, в процессе исследования была выявлена положительная корреляция между значениями противокоревых антител и возрастом пациентов. В ряде других исследований также было отмечено, что среди здорового взрослого населения серонегативными к вирусу кори в большинстве случаев являются молодые люди. Так, по данным [4], среди 94 здоровых обследованных серонегативные были выявлены только в возрастной группе 20 — 29 лет. Аналогичные результаты отмечены и среди женщин детородного возраста [1]. Обращает на себя внимание тот факт, что наибольшее число серонегативных лиц было зарегистрировано в группе пациентов с муковисцидозом, которые находятся в большинстве случаев под многолетним медицинским наблюдением.

Следовательно, группой восприимчивых к вирусу кори являются как здоровые, так и пациенты с тяжелой бронхо-легочной патологией. Однако исход заболевания в случае инфицирования может быть разным, с тяжелыми осложнениями у иммунокомпрометированных пациентов. В связи с этим, больные из списка кандидатов на трансплантацию являются приоритетной группой по вакцинации при кори, особенно при создавшейся эпидемической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костинов М.П., Шмитько А.Д., Бочарова И.И., Черданцев А.П., Сависько А.А., Полищук В.Б. Уровень IgG-антител к вирусу кори в пуповинной крови новорожденных с учетом возраста матерей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014, 3: 30-34.
2. Семененко Т.А., Русакова Е.В., Щербаков А.Г., Гайдаренко А.Д., Готвянская Т.П., Евсеева Л.Ф. Состояние популяционного иммунитета в отношении управляемых инфекций (по материалам банка сывороток крови). Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012, 6: 10-15.
3. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В). Методические указания. МУ 3.1.2943-11, 2011.
4. Сылка О.И., Харсеева Г.Г., Леонова И.А. Напряженность иммунитета к вирусу кори у населения г. Ростова-на-Дону. Журн. фундаментальной медицины и биологии. 2013, 1: 41-43.
5. Эсауленко Е.В., Перадзе Х.Д., Дмитриева М.И., Сухорук А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори у взрослых. Лечение и профилактика. 2012, 3 (4): 90-92.
6. Blumberg E. A., Brozena S. C., Stutman P. et al. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in heart transplant recipients. Clin. Infect. Dis. 2001, 32: 307-310.
7. Burroughs M., Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. Clin. Infect. Dis. 2000, 30 (6): 857-869.
8. Centers for disease control and prevention. Increased Transmission and Outbreaks of Measles — European Region. MMWR. 2011, 6 (47): 1605-1610.
9. Chesi C., Gunter M., Huzly D. et al. Immunization of liver and renal transplant recipients: a

- seroepidemiological and sociodemographic survey. *Transpl. Infect. Dis.* 2009, 11 (6): 507-512.
10. Chow J., Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. *Clin. Infect. Dis.* 2009, 49 (10): 1550-1556.
 11. Danzinger-Isakov L., Kumar D. AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am. J. Transplant.* 2009, 9 (Suppl 4): 258-262.
 12. Gasink L. B., Wurcell A.G., Kotloff R.M. et al. Low prevalence of prior streptococcus pneumoniae vaccination among potential lung transplant candidates. *Chest.* 2006, 130 (1): 218-221.

Поступила 20.02.16

Контактная информация: Костинов Михаил Петрович, д.м.н.,
105064, Москва, М.Казенный пер., 5А, р.т. (495)917-41-49

© М.П.КОСТИНОВ, И.В.ЛУКАЧЕВ, 2016

М.П.Костинов, И.В.Лукачев

ВОЗМОЖНОСТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ РОССИИ

НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва

Обсуждая ситуацию по охвату профилактическими прививками взрослого населения на современном этапе, предлагаем новые пути усовершенствования прививочного дела с учетом реалий настоящего времени. Возможно использование дополнительных ресурсов для организации вакцинации взрослого населения при амбулаторном посещении лечебно-профилактических учреждений, госпитализациях, в родильных домах, миграционных пунктах, а также совместной вакцинации детей и взрослых при посещении детских поликлиник. Пересмотр разнообразных резервных возможностей для повышения уровня охвата взрослого населения профилактическими прививками позволяет эффективно реализовать профилактическое направление здравоохранения государства.

Журн. микробиол., 2016, № 4, С. 60—65

Ключевые слова: вакцинация, охват прививками, организация вакцинопрофилактики

M.P.Kostinov, I.V.Lukachev

POSSIBILITIES OF ENHANCEMENT OF VACCINE PROPHYLAXIS IN CONTEMPORARY RUSSIA

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Discussing the situation regarding coverage of adult population with prophylaxis vaccines at contemporary stage, we propose novel approaches of enhancement of vaccination, taking into consideration realities of the present day. Use of additional resources for organization of vaccination of adult population is possible during outpatient visits to health care facilities, hospitalizations, in maternity hospitals, migration points, as well as joint vaccination of children and adults during visits to child health centers. Re-evaluation of diversity of reserve possibilities for increase of coverage among adult population by prophylaxis vaccines allows to effectively realize prophylaxis approach of country healthcare.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 4, P. 60—65

Key words: vaccination, vaccine coverage, vaccine prophylaxis organization