

*М.П.Костинов¹, А.Д.Шмитко¹, И.Л.Соловьева²,
А.А.Сависько³, В.Б.Полищук¹, А.А.Рыжов¹, А.П.Черданцев²*

НЕОБХОДИМА ЛИ ТРЕТЬЯ ДОЗА ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КОРИ — ВЗГЛЯД ИММУНОЛОГА

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, ²Ульяновский государственный университет, ³Ростовский государственный медицинский университет

Представлены иммунологические аспекты особенностей формирования поствакцинального иммунного ответа к вирусу кори и выявлены причинно-следственные связи, приводящие к исчезновению протективных антител к вирусу кори, как один из доводов к усовершенствованию тактики вакцинации с целью увеличения иммунной прослойки населения и улучшения эпидемиологической ситуации по кори в целом. На современном этапе при массовой вакцинации против кори установлена доля серонегативных среди женщин репродуктивного возраста и новорожденных (до 20,1%) с дополнительным увеличением этого показателя на 8 — 13% при патологическом течении беременности женщин. В возрасте 12 мес. доля серонегативных среди детей с отклонением в состоянии здоровья достигает 80 — 90,0% против 53,8% у здоровых. Показано, что ревакцинация детей с отклонением в состоянии здоровья не приводит к продукции антител к вирусу кори в защитном титре в 30,4 — 33,3% случаев, что может способствовать формированию групп риска по инфицированию вирусом кори при неблагоприятной эпидемической ситуации. Обсуждается вопрос о возможном введении третьей дозы вакцины против кори среди указанных групп населения.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 88—94

Ключевые слова: корь, поствакцинальный иммунитет, серонегативные, трансплацентарные антитела, беременные, новорожденные, вакцинация часто болеющих детей, вакцинация при аллергопатологии

*M.P.Kostinov¹, A.D.Shmitko¹, I.L.Solovieva²,
A.A.Savisko³, V.B.Polischuk¹, A.A.Ryzhov¹, A.P.Cherdantsev²*

IS A THIRD DOSE OF MEASLES VACCINE NECESSARY — AN IMMUNOLOGIST'S VIEW

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, ²Ulyanovsk State University, ³Rostov Medical University, Russia

Immunological aspects of features of post-vaccine immune response to measles virus are presented and causal relationships are detected, that lead to the disappearance of protective antibodies against measles virus, as one of the arguments for improvement of vaccination tactics with the aim to increase immune population and enhancement of epidemiologic situation regarding measles in general. At contemporary stage during mass vaccinations against measles a portion of seronegatives among women of reproductive age and newborns (up to 20.1%) with an additional increase of this parameter by 8 — 13% during pathologic course of pregnancy is established. At the age of 12 months portion of seronegatives among children with health deviations reaches 80 — 90.0% against 53.8% — in healthy. Revaccination of children with deviation of health is shown not to result in production of antibodies against measles virus at protective titers in 30.4 — 33.3% of cases, that could facilitate formation of risk groups for measles virus infection during unfavorable epidemic situations. A problem of possible introduction of a third dose of the measles vaccine among the indicated population groups is discussed.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 5, P. 88—94

Key words: measles, post-vaccine immunity, seronegatives, transplacental antibodies, pregnant, newborns, vaccination of frequently ill children, vaccination during allegro-pathology

Несмотря на успехи в ликвидации коревой инфекции, достигнутые с помощью активной вакцинопрофилактики, с 2010 г. отмечается неуклонный рост заболеваемости корью в мире. По данным ВОЗ, в мире в 2014 г. от кори умерли 114 900 человек, большинство из которых дети в возрасте до 5 лет [4]. В Европейском регионе в 2014 г. было зарегистрировано 3616 случаев коревой инфекции [14], в 2015 г. данный показатель составил 3969 [15].

Заболеваемость корью в Российской Федерации в 2014 г. составила 3,28 на 100 тыс. населения, 4690 случаев соответственно [2]. В 2015 году по сравнению с 2014 годом отмечалось снижение заболеваемости корью в 5,7 раза. Всего было зарегистрировано 840 случаев заболевания, показатель заболеваемости составил 0,58 на 100 тыс. населения [3].

Тенденция последних лет — увеличение количества заболевших корью среди взрослого населения. Так, среди заболевших корью в России в 2012 г. дети составляли 53,2%, подростки — 3,3%, взрослые — 43,5%; в 2013 г.: дети — 40,6%, подростки — 4,2%, взрослые — 55,5%, в 2014 г.: дети — 43%, подростки — 4%, взрослые — 53% [Цвиркун О.В. и др., 2015].

Рост случаев заболевания корью был обусловлен в основном за счет непривитого контингента населения. В России в 2014 г. 75,1% заболевших не были вакцинированы против кори, однако 24,9% пациентов ранее получали противокоревую вакцину [Цвиркун О.В. и др., 2015]. Существует множество причин, приводящих к инфицированию корью привитых лиц. Одной из ведущих является особенность клинического статуса пациента, подлежащего вакцинации.

Так, по данным исследования, проведенного Соловьевой И.Л. [9], через год после первой вакцинации (в возрасте 12 мес.) отечественной дивакциной корь-эпидемический паротит среди здоровых детей не удалось выявить серонегативных к вирусу кори, тогда как у часто болеющих и детей с аллергическими заболеваниями антитела в защитных значениях ($\geq 0,18$ МЕ/мл) не выявляли в 1,2 и 9,3% случаев соответственно. К тому же, через год после вакцинации у детей с аллергическими заболеваниями чаще обнаруживали антитела в низкой ($\geq 0,18$ и $< 1,0$ МЕ/мл) концентрации в 33,5% случаев против 15 и 14,2% у здоровых и часто болеющих детей соответственно. Необходимо отметить, что доли серонегативных к вирусу кори среди наблюдаемых групп перед ревакцинацией увеличивались и существенно не отличались между собой, составляя 28,6; 32,5 и 30% у здоровых, часто болеющих и детей с аллергическими заболеваниями соответственно. Спустя год после ревакцинации отечественной дивакциной против кори и эпидемического паротита указанных групп детей доля серонегативных среди часто болеющих составляла 30,4 и 33,3% — среди детей с аллергическими заболеваниями, в то время как здоровые дети были серопозитивными к вирусу кори в 100% случаев. Уровень антител в низких значениях через год после введения ревакцинирующей дозы среди здоровых составлял 28,6%, часто болеющих — 21,7% и детей с аллергическими заболеваниями — 31,3%. Вероятно, через 10 — 15 лет после ревакцинации, то есть в подростковом и взрослом возрасте, от 21 до 32% лиц могут оказаться восприимчивыми к коревой инфекции [9]. Анализ заболеваемости корью в зависимости от прививочного анамнеза в 2014 г. в России показал, что доля вакцинированных лиц среди заболевших составила от 13,8% (Московская обл.) до 24,9% (РФ), в Республике Казахстан в 2014 г. этот показатель был еще выше и составил 34% [7, 10].

Данное предположение было подтверждено результатами другого исследования по оценке уровня IgG к вирусу кори в пуповинной крови детей, рожденных от матерей различных возрастных групп [5]. Исследование 672 сывороток пуповинной крови выявило, что в 20,1% случаев новорожденные были серонегативными к вирусу кори. Проведенный анализ концентрации противокоревых IgG в пуповинной крови младенцев в зависимости от возраста их матерей выявил, что большее количество серонегативных результатов регистрировалось у детей, рожденных женщинами в возрасте 26 — 30 лет (25%) и 31 — 35 лет (25%); меньшее — у младенцев от матерей в возрасте 16 — 20 лет (10,3%) и 36 — 43 года (11,8%). У новорожденных от матерей 21 — 25 лет доля серонегативных составляла 19,2%.

Изучение концентрации IgG к вирусу кори в пуповинной крови новорожденных выявило его снижение с увеличением возраста матерей, составляя в группе 16 — 20 лет 0,7 [0,3; 1,9] МЕ/мл; 21 — 25 лет — 0,48 [0,2; 1,75] МЕ/мл и 26 — 30 лет — 0,45 [0,18; 0,9] МЕ/мл. У новорожденных от матерей 36 — 43 лет уровень IgG к вирусу кори вновь возрастал и составлял 0,98 [0,3; 3,9] МЕ/мл, приближаясь к показателю в группе 16 — 20 лет.

Таким образом, было отмечено увеличение доли серонегативных к вирусу новорожденных с увеличением возраста их матерей до 35 лет включительно как следствие утраты поствакцинального иммунитета. В то же время, выявленная закономерность в увеличении доли серопозитивных к вирусу кори младенцев, рожденных женщинами старшей возрастной группы (после 36 лет), может отражать вероятное инфицирование вирусом кори с атипичным течением заболевания у ранее вакцинированных женщин. При этом, следует отметить, что ни одна из обследованных женщин не подтверждала факт вакцинации против кори или перенесенного заболевания в последние 10 лет.

Следовательно, дети, рожденные женщинами в возрасте 26 — 30 лет наиболее восприимчивы к вирусу кори, так как в 25% случаев являются серонегативными и имеют низкий уровень (0,45 [0,18; 0,9] МЕ/мл) защитных IgG к возбудителю данного заболевания. В случае возникновения вспышки заболевания указанная когорта детей может быть инфицирована вирусом кори. Так, доля пациентов первого года жизни, заболевших корью в 2014 г. в Московской обл., составила 29%, при этом среди них были больные в возрасте 3 — 4 мес. [10]. Однако нельзя исключить возможность инфицирования коревой инфекцией не только данной группы детей, но и их матерей во время беременности. Основная опасность кори во время беременности заключается в более тяжелом ее течении [13, 17, 18]. У беременных существует высокий риск присоединения пневмонии и возникновения тяжелого респираторного дистресс-синдрома, который может привести к смерти женщины. Хотя вирус кори не обладает тератогенным действием и не приводит к врожденным аномалиям развития ребенка, он может вызывать гистологические повреждения плаценты, приводящие к внутриутробной гибели плода, в результате чего данная беременность с большой долей вероятности может закончиться самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами. Если заболевание присоединяется в конце беременности, есть возможность внутриутробного инфицирования плода с развитием врожденной кори, протекающей с тяжелыми последствиями для новорожденного, высоким риском развития подострого склерозирую-

шего панэнцефалита, приводящего к смерти или инвалидизации ребенка [13, 17, 18].

Одним из важных критериев эффективности вакцинации является оценка иммуногенности вакцинного препарата. Проведенное сравнительное исследование при использовании двух вакцинных препаратов у здоровых, часто болеющих и детей с аллергическими заболеваниями показало, что введение отечественной дивакцины корь-эпидемический паротит сопровождается продукцией антител к вирусу кори в аналогичных значениях, как и после введения ассоциированной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи (Приорикс), с одинаковым их сохранением спустя год после вакцинации.

В России, как и во многих странах мира, первая вакцинация против кори проводится в возрасте 12 мес., поскольку считается, что до этого возраста ребенок может быть защищен антителами, переданными от матери во время беременности. Однако существует много факторов, влияющих на трансплацентарную передачу антител от матери плоду и их сохранение в течение первого года жизни [12]. Общеизвестны такие, как материнский уровень общего и специфических IgG, гестационный возраст новорожденного, подклассы IgG, природа антигена, патологии плаценты [19]. При этом важнейшим фактором является наличие у женщины заболеваний, осложняющих течение беременности. Так, показано, что плацентарная недостаточность и внутриутробная инфекция приводят к нарушению трансплацентарной передачи антител от матери плоду и увеличению количества серонегативных к вирусу кори новорожденных от 27,9 до 32,6%, что не отмечено у доношенных детей, рожденных матерями с физиологическим течением беременности (10,9% серонегативных к вирусу кори). Также у данных групп детей отмечено снижение концентрации IgG к вирусу кори (0,5 [0,15; 1,4] и 0,3 [0,17; 0,8] МЕ/мл) по сравнению с группой младенцев от матерей с неосложненным течением беременности (0,7 [0,3; 1,9] МЕ/мл).

То есть, патология, возникающая во время беременности, может увеличивать риск рождения серонегативного к вирусу кори ребенка на 8 — 13% к обычно регистрируемой доли серонегативных в Москве, Московской обл. — 20,1% [1]. Исследования, проведенные в США, показали, что до 19% женщин детородного возраста, родившихся после начала эры вакцинации против кори, в период между 1967 и 1976 годами, оказались серонегативными к вирусу, а следовательно, дети, рожденных такими матерями, будут лишены антител с самого рождения [20]. Учитывая тот факт, что за первые 6 мес. жизни ребенка уровень антител у него снижается на 70% от исходного, можно ожидать, что во вторые полгода жизни большинство из них окажутся серонегативными [16]. В исследовании, проведенном в период с 2002 по 2006 гг., в котором не изучался акушерско-гинекологический анамнез матери, а учитывалась соматическая патология у детей от рождения до года, было показано, что доля серонегативных к вирусу кори детей перед первой вакцинацией (в возрасте 12 мес.) в среднем составляла 74,6% [9]. При этом, доля серонегативных среди здоровых детей была 53,8%, часто болеющих — 80% и у детей с аллергическими заболеваниями — 90%. Можно предположить, что респираторные инфекции, также как аллергически измененная реактивность организма, приводят к более быстрой утрате материнских антител, по сравнению со здоровыми. С одной

стороны, положительным моментом является то, что данные группы детей способны отвечать на первое введение вакцины синтезом антител в больших концентрациях, чем дети, у которых на момент вакцинации еще сохранены материнские антитела, которые могут нейтрализовать вакцинный антиген. С другой стороны, отрицательным моментом служит тот факт, что данные дети оказываются уязвимыми к коревой инфекции в возрасте до года, на что указывают и данные литературы. Так, доля детей, заболевших корью на первом году жизни, возросла с 10,0% в 2012 г. до 29,0% в 2014 г. [10].

Разработка и внедрение двукратной вакцинации населения в практику здравоохранения привело к значительному снижению смертности от кори в глобальном масштабе и элиминации инфекции в отдельных регионах мира. По данным ВОЗ с 2010 г. отмечается осложнение эпидемической ситуации по кори в мире, хотя в настоящее время в России отмечается положительная тенденция к ее улучшению. Существует множество факторов, способствующих увеличению заболеваемости корью детей и взрослых. Однако в представленной работе делается акцент на иммунологические аспекты данного вопроса посредством анализа особенностей формирования поствакцинального иммунного ответа и выявления причинно-следственных связей, приводящих к исчезновению протективных антител к вирусу кори, что, в свою очередь, может отражаться на иммунной прослойке населения и эпидемиологической ситуации в целом. До начала эры вакцинации дети считались основным источником коревой инфекции в популяции после исчезновения трансплацентарно переданных материнских антител. Универсальная вакцинация против кори привела не только к значительному снижению заболеваемости и летальности от данной инфекции, но и к передаче материнских антител детям в более низкой концентрации по сравнению с антителами, сформировавшимися вследствие перенесенной болезни [20]. Таким образом, дети, чьи матери родились в эру вакцинации, могут быть восприимчивы к болезни в более раннем возрасте, с одной стороны, а с другой — сохраняется возможность регистрации заболевания среди привитого населения в старших возрастных группах из-за утраты защитных поствакцинальных противокоревых антител. Рост заболеваемости корью среди детей раннего возраста является следствием рождения серонегативных к вирусу кори детей в 20,1% случаев в Москве и Московской обл., в 18,7% случае — в Ростове-на-Дону, что мало отличается от результатов, полученных в США — 19% [5, 11, 20]. Неуклонный рост патологических состояний осложняющих течения беременности женщин сопровождается увеличением когорты новорожденных, серонегативных к вирусу кори, дополнительно на 8 — 13% к регистрируемой доле серонегативных младенцев в Москве, Московской обл. (20,1%) [1, 6, 8]. Хотя первая вакцинация против кори детей сопровождается продукцией защитных антител в 90,7 — 100% случаев, перед ревакцинацией серопозитивными регистрируются от 67,5 до 71,4% вне зависимости от состояния здоровья детей. Через год после ревакцинации среди детей с нарушениями в состоянии здоровья серонегативными являются от 30,4 до 33,3%, следовательно, можно их отнести к группе восприимчивых к вирусу кори. На сегодняшний день не удалось найти данных по изучению иммунной прослойки к вирусу кори среди взрослых, имеющих хронические заболевания, но можно предположить, что через 10 — 15 лет после ревакцинации, проведенной в шестилетнем возрасте, доля серонегативных

может увеличиться как минимум в 2 раза. При возникновении неблагополучной эпидемической ситуации по кори они будут составлять группу риска по инфицированию.

Таким образом, массовая вакцинация населения, патология беременности, рождение иммунокомпрометированных детей, увеличение когорты детей, имеющих различные отклонения в состоянии здоровья, в будущем, вероятно, могут послужить предикторами пересмотра стратегии вакцинации, то есть введения третьей дозы вакцины против кори.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарова И.И., Костинов М.П., Новикова С.В., Шмитько А.Д., Обидина А.А., Цивцивадзе Е.Б. Трансплацентарные антитела к вирусу кори у новорожденных при различном течении беременности у их матерей. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014, 2 (14): 14-18.
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2014 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938/.
3. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2015 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525.
4. Корь: информационный бюллетень. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru/>.
5. 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.
6. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. М., 2004.
7. Омарова А.О., Шайзадина Ф.М., Кошерова Б.Н. Особенности эпидемиологической ситуации по кори на современном этапе. *Журнал инфектологии. Приложение*. 2015, 7 (4): 97.
8. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода. Учеб. пособие. М., МЕДпресс-информ, 2012.
9. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск, УлГУ, 2006.
10. Феклисова Л.В., Россосанская Н.В., Ливанова И.В. Корь в современных условиях. *Журнал инфектологии. Приложение*. 2015, 7 (4): 109-110.
11. Шмитько А.Д., Костинов М.П., Бочарова И.И., Сависько А.А., Магаршак О.О., Полищук В.Б. Трансплацентарные IgG к вирусу кори в пуповинной крови у новорожденных разных регионов Российской Федерации. *Журн. микробиол.* 2015, 1: 52-57.
12. Шмитько А.Д., Новикова С.В., Бочарова И.И., Якубина А.А., Костинов М.П. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу антител класса IgG в системе мать-плацента-плод. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014, 6 (14): 27-31.
13. Anselem O., Tsatsaris V., Lopez E. et al. Measles and pregnancy. *Press. Med.* 2011, 40 (11): 1001-10074.
14. ECDC. Mode of access: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Measles-rubella-monitoring-first-quarter-2015.pdf>.
15. ECDC. Mode of access: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/2016_issue_1_%20Measles%20rubella%20monitoring_final.pdf.
16. Gans H., De Hovitz R., Forghani B. et al. Measles and mumps vaccination as a model to investigate the developing immune system: passive and active immunity during the first year of life. *Vaccine*. 200, 21 (24): 3398-405.

17. Gershon A.A., Klein J.O., Wilson C.B. Chickenpox, measles, and mumps. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2011.
18. Guillet M., Vauloup-Fellous C., Cordier A.G. Measles in pregnancy: a review. *Eur. J. Obstetrics Gynecol. Reproduct. Biol.* 2012, 41 (3): 209-218.
19. Palmeira P. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. Mode of access: <http://www.hindawi.com/journals/jlr/2012/985646/>.
20. Plotkin S.A., Orewstein W.A., Offit P.A. *Vaccines*. Elsevier, 2012.

Поступила 23.03.16

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

О.В.Дуванова, Б.Н.Мишанькин, Л.В.Романова, С.В.Титова

ХИТИНОЛИТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС *VIBRIO CHOLERAЕ*: СОСТАВ И РОЛЬ В ПЕРСИСТЕНЦИИ

Ростовский-на-Дону противочумный институт

В обзоре рассмотрены состав и функции хитинолитического комплекса холерного вибриона, который играет важную роль в сохранении и формировании новых форм вибрионов в окружающей среде, лучше адаптированных для выживания в экологических нишах.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 94—101

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, хитин, хитиназа, глюкозамин, олигосахариды

O.V.Duvanova, B.N.Mishankin, L.V.Romanova, S.V.Titova

***VIBRIO CHOLERAЕ* CHITINOLYTIC COMPLEX: THE COMPOSITION AND THE ROLE IN PERSISTANCE**

Research Institute of Plague Control, Rostov-on-Don, Russia

Reviewed the paper are the composition and functions of *Vibrio cholerae* chitinolytic complex which play an important role in the maintaining and creating new forms of vibrios in the environment, it is better adapted to survive in environmental.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 5, P. 94—101

Key words: *Vibrio cholerae*, chitin, chitinase, glucosamine, oligosaccharides

205 лет прошло с тех пор, как в 1811 году Н.Врасопот был открыт хитин. В первой половине XX века к хитину и его производным имели отношение три Нобелевских лауреата: Е. Fischer в 1903 г. синтезировал глюкозамин, Р. Karrer в 1929 г. провел деградацию хитина с помощью хитиназ и W.N. Haworth (1939 г.), который установил абсолютную конфигурацию глюкозамина. Первые работы в России были связаны с модификацией хитина и проведены под руководством П.П. Шорыгина. В 1940 — 1950 гг. биологически активные свойства хитина и его производного хитозана начали изучаться в Советском Союзе учреждениями Министерства обороны в закрытом режиме. Это было связано со способностью хитозана эффективно связывать радиоактивные изотопы и тяжелые металлы, поэтому он изучался прежде всего как эффек-