

ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОТИВОКОРЕВОВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Ерещенко А.А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
Самара, Россия

Резюме. В Российской Федерации вакцинация против кори введена в 1967 г. Предполагалось, что режим двухдозовой вакцинации приведет к снижению заболеваемости и элиминации кори. Ряд проведенных исследований показал, что до 10% индивидуумов, получивших две дозы противокоревой вакцины, не формируют специфический гуморальный иммунитет или не поддерживают его на защитном уровне. Данный факт может способствовать постепенному накоплению в популяции лиц, восприимчивых к коревой инфекции, что в дальнейшем приведет к возникновению новых вирусных вспышек. Целью исследования являлся динамический лабораторный мониторинг уровня поствакцинального противокоревового иммунитета. В исследовании приняли участие 149 человек. Все обследованные лица были разделены на 2 группы. В опытную группу вошли лица с серологически подтвержденным отсутствием противокоревового иммунитета ($n = 76$) в возрасте от 19 до 51 года. Данная группа лиц была двукратно вакцинирована живой коревой культуральной вакциной (АО «НПО «Микроген», Россия). Определение содержания IgG к вирусу кори проводилось через 1 месяц после вакцинации и ревакцинации. Контрольная группа состояла из лиц, имеющих документальное подтверждение о проведенной двукратной иммунизации против вируса кори, с лабораторно подтвержденным, сформированным противокоревым иммунитетом ($n = 73$), в возрасте от 19 до 53 лет. Динамика образования и сравнение содержания антител в группах «опыт – контроль» рассматривались с учетом возрастной классификации ВОЗ. Базовое и поствакцинальное динамическое определение IgG к вирусу кори в сыворотке крови проводили методом ИФА с применением тест-системы «ВектоКорь-IgG» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). При анализе результатов исследования было отмечено, что уровень противокоревового иммунитета в контрольной группе у лиц старшего возраста (более 45 лет) изначально был выше, чем у более молодых представителей. У лиц молодого возраста титры специфических противокоревых антител достигли значений контрольной группы соответствующего возраста уже после первой вакцинации, тогда как у представителей старшей возрастной группы уровень специфических противокоревых антител был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой даже после ревакцинации. Через месяц после проведения первой иммунизации у 4 человек не был достигнут защитный уровень противокоревых IgG, однако проведение ревакцинации позволило сформировать у них противокоревую иммунитет. В ходе нашей работы был выявлен случай отсутствия иммунного ответа на вакцинацию. Таким образом, наше исследование показало наличие межиндивидуальной вариабельности гуморальных иммунных ответов на вакцинацию против кори.

Ключевые слова: корь, иммунитет, вакцинация, ревакцинация, лабораторный мониторинг, межиндивидуальная вариабельность

Адрес для переписки:

Ерещенко Алена Анатольевна
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.
Тел.: 8 (963) 116-31-51.
E-mail: pystnica131902@gmail.com

Address for correspondence:

Ereshchenko Alena A.
Samara State Medical University
443099, Russian Federation, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Phone: 7 (963) 116-31-51.
E-mail: pystnica131902@gmail.com

Образец цитирования:

А.А. Ерещенко «Лабораторный мониторинг эффективности поствакцинального противокоревового иммунного ответа» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 563-568.
doi: 10.15789/1563-0625-LMO-1876

© Ерещенко А.А., 2020

For citation:

A.A. Ereshchenko "Laboratory monitoring of postvaccination measles immunity", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 563-568.
doi: 10.15789/1563-0625-LMO-1876

DOI: 10.15789/1563-0625-LMO-1876

LABORATORY MONITORING OF POSTVACCINATION MEASLES IMMUNITY

Ereshchenko A.A.

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Abstract. Measles vaccination in Russian Federation was introduced in 1967. It was assumed that the two-dose vaccination regime would lead to a decrease in the incidence and elimination of measles. A number of studies have shown that up to 10% of individuals who received two doses of measles vaccine do not develop a specific humoral immunity, or do not maintain it at a protective level. This fact may contribute to gradual accumulation of persons susceptible for measles infection in the population, thus leading to emergence of new viral outbreaks in the future. The aim of this study was to perform dynamic monitoring of the post-vaccination measles immunity. The study involved 149 people. All the examined persons were divided into 2 groups. The group of comparison included persons, aged 19 to 51 years, in whom absence of measles immunity was serologically confirmed (n = 76). This group was twice vaccinated with live measles culture vaccine (NPO "Microgen", Russia). Determination of IgG to measles virus was carried out 1 month after vaccination and re-vaccination. The control group consisted of persons with documented evidence of double immunization against measles virus, with laboratory-confirmed measles immunity (n = 73), aged 19 to 53 years. The comparative dynamics of development and contents of antibodies in the comparison-control groups were considered, with respect to the WHO age classification. Basic and postvaccinal dynamic determination of IgG to measles virus in serum was performed by ELISA using the "VectoKor-IgG" test system (Vector-Best, Novosibirsk). When analyzing the results of the study, it was noted that the level of measles immunity group in older persons from control group (over 45 years old) was initially higher, than in younger subjects. Among young people, the titers of specific measles antibodies reached the values of the control group of the corresponding age after the first vaccination, whereas the level of specific measles antibodies in older age group was significantly lower compared to the control group even after revaccination. A month after the first immunization, 4 people did not reach the protective level of anti-measles IgG. However, revaccination allowed them to form anti-measles immunity. In the course of our work, a case of non-response to vaccination was identified. Thus, our study showed a sufficient interindividual variability in humoral immune responses to measles vaccination.

Keywords: measles, immunity, vaccination, revaccination, laboratory monitoring, interindividual variability

Введение

В Российской Федерации вакцинация против кори живыми моновакцинами была введена в 1967 г. Согласно современному Национальному календарю профилактических прививок, установлена двухдозовая вакцинация против кори: для детей – в возрасте 12 месяцев и в 6 лет; для подростков и взрослых до 35 лет, не привитых ранее или не имеющих сведений о прививках против кори и ранее не болевших корью – двукратная вакцинация с интервалом не менее 3 месяцев [2].

Предполагалось, что режим двухдозовой вакцинации приведет к значительному снижению заболеваемости и элиминации кори. Однако ряд проведенных исследований показал, что до 10% индивидуумов, получивших две дозы противокор-

ревой вакцины, не формируют специфический гуморальный иммунитет или не поддерживают его на защитном уровне [4]. Данный факт может способствовать постепенному накоплению в популяции лиц, восприимчивых к коревой инфекции, что в дальнейшем приведет к возникновению новых вирусных вспышек.

Цель исследования – динамический лабораторный мониторинг уровня поствакцинального противокорревого иммунитета.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО Клиники Самарского государственного медицинского университета. В исследовании приняли участие 149 человек. Все обследованные лица были разделены на 2 группы. В опытную

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА КОРИ

TABLE 1. RESULTS OF DYNAMIC LABORATORY MONITORING OF MEASLES VACCINATION

Возрастная группа Age group	Опытная группа Group of comparison (n = 76)		Контрольная группа Control group (n = 73)		
	< 45 лет < 45 years old (n = 69)	> 45 лет > 45 years old (n = 7)	< 45 лет < 45 years old (n = 49)	> 45 лет > 45 years old (n = 24)	
IgG к вирусу кори, МЕ/мл IgG to measles virus (IU/ml) (M±m)	До вакцинации Before vaccination	0,06±0,02	0,12±0,05	1,33±0,14	2,03±0,17
	После V1 After V1	1,36±0,09	1,06±0,26*		
	После V2 After V2	1,17±0,10	1,28±0,23**		

Примечание. * – p = 0,004; ** – p = 0,007.

Note. *, p = 0.004; **, p = 0.007.

группу вошли лица с серологически подтвержденным отсутствием противокорьевого иммунитета (n = 76) в возрасте от 19 до 51 года; со средним содержанием IgG к вирусу кори в сыворотке крови 0,07±0,02 МЕ/мл. Данная группа лиц, после получения добровольного согласия и проведения необходимых медицинских обследований, подтверждающих отсутствие противопоказаний, была двукратно вакцинирована живой коревой культуральной вакциной (АО «НПО «Микроген», Россия) по схеме, утвержденной Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Определение содержания IgG к вирусу кори проводилось через 1 месяц после вакцинации и ревакцинации. Контрольная группа состояла из лиц, имеющих документальное подтверждение о проведенной двукратной иммунизации против вируса кори, с лабораторно подтвержденным сформированным противокоревым иммунитетом (n = 73), в возрасте от 19 до 53 лет; среднее содержание IgG к вирусу кори в сыворотке крови в данной группе составило 1,56±0,11 МЕ/мл. Поскольку имеются особенности в формировании поствакцинального иммунитета в зависимости от возраста [6], динами-

ка образования и сравнение содержания антител в группах «опыт – контроль» нами рассматривалось с учетом возрастной классификации ВОЗ. Базовое и поствакцинальное динамическое определение IgG к вирусу кори в сыворотке крови проводили методом ИФА с применением тест-системы «ВектоКорь-IgG» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); cut-off 0,180 МЕ/мл.

Описание выборок производили с помощью подсчета среднего и ошибки среднего (M±m). Достоверность различий между соответствующими возрастными группами в паре «опыт – контроль» оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (p). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ SPSS 21.

Результаты и обсуждение

Результаты динамического лабораторного мониторинга вакцинации против коревой инфекции представлены в таблице 1.

Через 1 месяц после проведенной вакцинации (V1) защитный уровень противокоревых IgG был сформирован у 72 из 76 человек. Специфический иммунитет после первой вакцинации не сформировался у лиц в возрасте 36–48 лет. Среднее содержание IgG к вирусу кори

в опытной группе без учета возраста составило $1,33 \pm 0,08$ МЕ/мл. В возрастной группе до 45 лет уже через 1 месяц после проведенной вакцинации не было выявлено достоверных различий с соответствующей возрастной категорией контрольной группы ($1,36 \pm 0,09$ и $1,33 \pm 0,14$ МЕ/мл соответственно). В опытной группе старше 45 лет уровень IgG к вирусу кори был достоверно ниже по сравнению с контрольной ($1,06 \pm 0,26$ и $2,03 \pm 0,17$ МЕ/мл соответственно).

Через 1 месяц после ревакцинации (V2) противокоревой иммунитет сформировался у 75 из 76 человек. Среднее содержание IgG к вирусу кори в опытной группе без учета возраста составило $1,18 \pm 0,10$ МЕ/мл. В опытной группе до 45 лет произошло незначительное снижение содержания специфических противокоревых антител ($1,17 \pm 0,10$ МЕ/мл), однако достоверных различий с контрольной группой выявлено не было. В опытной группе старше 45 лет уровень IgG к вирусу кори повысился ($1,28 \pm 0,23$ МЕ/мл), но, опять же, достоверно не достиг уровня контрольной группы.

Таким образом, у 1 человека (женщина, 43 года) из 76 не сформировался достаточный уровень противокоревых IgG для образования поствакцинального противокорьевого иммунитета, хоть и было отмечено нарастание содержания специфических антител от вакцинации к ревакцинации. Выяснить особенности прививочного, инфекционного анамнеза, иммунологического статуса не удалось.

Известно множество факторов, которые могут повлиять на скорость формирования иммунного ответа. К ним относятся особенности самого организма (возраст, пол, раса, наличие сопутствующих заболеваний), перинатальные факторы (гестационный возраст, вес при рождении, способ кормления) и внешние факторы (существовавший ранее иммунитет, микробиота, перенесенные инфекции, прием лекарственных препаратов) [7]. Кроме того, факторы окружающей среды (социально-экономические аспекты, состояние окружающей среды, уровень антропогенной нагрузки), поведенческие факторы (курение, употребление алкоголя, уровень физической нагрузки, режим сна) и факторы питания (индекс массы тела, достаточность в рационе микроэлементов и витаминов, энтеропатии) также влияют на поствакцинальный ответ [1].

Но все же маловероятно, что воздействие только лишь окружающей среды может фактически аннулировать формирование поствакци-

нального иммунитета. Экзогенные факторы могут лишь усугубить изначально неэффективный иммунный ответ.

Вероятнее всего, интенсивность и успешность иммунного ответа на вакцинацию преимущественно зависят от генетических особенностей. В патогенезе развития коревой инфекции ведущая роль принадлежит сигнальным молекулам активации лимфоцитов (SLAM) и мембран-ассоциированным молекулам адгезии дендритных клеток (DC-SIGN), которые являются специфическими рецепторами для вируса кори: SLAM связывает и способствует проникновению вируса в клетку, DC-SIGN увеличивает эффективность связывания вируса с рецептором. Генетические вариации в генах этих рецепторов могут изменить как сам клеточный ответ, так и характер выработки специфических антител при вакцинации против кори [3].

К другим наследственным факторам, моделирующим иммунный ответ после вакцинации, относятся гены лейкоцитарных антигенов основного комплекса гистосовместимости (HLA). Однонуклеотидный полиморфизм генов системы HLA обуславливает около 30% межличудивидуальной вариабельности поствакцинальных титров противокоревых антител [5].

Формированию вариабельности гуморального иммунного ответа на вакцинацию против кори также могут способствовать следующие факторы: генетические варианты паттерн-распознающих рецепторов врожденного иммунитета, экспрессирующиеся на цитоплазматической мембране клетки (DDX58, TLR2, TLR4, TLR5) и локализованные на мембранах внутриклеточных везикул, таких как лизосомы, эндосомы, эндоплазматический ретикулум (TLR7); полиморфизм генов противовирусных и сигнальных белков (например, белки семейства TRIM5, VISA) и генов цитокинов/рецепторов цитокина (*IFNA1*, *IL4*, *IL6*, *IL8RA*, *IL2RB*) [4].

Заключение

При анализе результатов нашего исследования нами было отмечено, что уровень противокорьевого иммунитета в контрольной группе у лиц старшего возраста (более 45 лет) был выше, чем у более молодых представителей. Данный факт может объясняться тем, что у лиц старшего возраста, кроме поствакцинального, сформирован еще и постинфекционный иммунитет, приобретенный до введения массовой иммунизации.

У лиц молодого возраста титры специфических противокоревых антител достигли значений контрольной группы соответствующего возраста уже после первой вакцинации, тогда как у представителей старшей возрастной группы уровень специфических противокоревых антител был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой даже после ревакцинации.

Через месяц после проведения первой иммунизации у 4 человек не был достигнут защитный уровень противокоревых IgG, однако проведение ревакцинации позволило сформировать у них противокоревую иммунитет. Данный факт свидетельствует о необходимости соблюдения двукратного режима вакцинации против кори. В рутинной клинико-эпидемиологической практике лабораторный мониторинг динамики выработки поствакцинальных антител не проводится, и удостовериться в эффективности однократного введения вакцины, как правило, невозможно. Необходимо введение бустер-дозы вакцины, ведь в некоторых случаях только после нее формиру-

ется защитный титр антител, что мы и наблюдали в нашем исследовании.

В ходе нашей работы был выявлен случай отсутствия иммунного ответа на вакцинацию. Возможно, что в данном случае имеются особенности темпа формирования иммунитета, и стоит повторить исследование через более длительный период времени (6 месяцев, 1 год).

Таким образом, наше исследование показало наличие межиндивидуальной вариабельности гуморальных иммунных ответов на вакцинацию против кори. Механизмы, лежащие в их основе, остаются лишь частично выясненными. Для разработки новых, более действенных вакцин и усовершенствования режимов вакцинации необходимо понимание как общих факторов, способствующих формированию иммунитета, так и особенностей иммуногенетики противокоревых иммунных ответов. Концепция персонализированного, предиктивного и превентивного подхода к противокоревой вакцинопрофилактике позволит быстрее достичь элиминации данного вируса.

Список литературы / References

1. Кряжев Д.А., Боев М.В., Тулина Л.М., Неплохов А.А., Боев В.М. Комплексная оценка факторов среды обитания и состояния поствакцинального иммунитета // Гигиена и санитария, 2016. Т. 95, № 3. С. 229-232. [Kryazhev D.A., Boev M.V., Tulina L.M., Neplokhov A.A., Boev V.M. Complex assessment of environmental factors and postvaccinal immune state. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*, 2016, Vol. 95, no. 3, pp. 229-232. (In Russ.)]
2. Соловьева И.Л., Александрова Е.А., Лежень Е.М., Аносова О.В., Соловьева А.А. Вакцинопрофилактика кори и эпидемического паротита у детей в современных условиях // Ульяновский медико-биологический журнал, 2013. № 4. С. 47-53. [Solovyeva I.L., Aleksandrova E.A., Lezhen E.M., Anosova O.V., Solovyeva A.A. Measles and epidemic parotitis vaccination of children in modern conditions. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medical Biological Journal*, 2013, no. 4, pp. 47-53. (In Russ.)]
3. Clifford H.D., Richmond P., Khoo S.K., Zhang G., Yerkovich S.T., le Souëf P.N., Hayden C.M. SLAM and DC-SIGN measles receptor polymorphisms and their impact on antibody and cytokine responses to measles vaccine. *Vaccine*, 2011, Vol. 29, no. 33, pp. 5407-5413.
4. Haralambieva I.H., Kennedy R.B., Ovsyannikova I.G., Whitaker J.A., Poland G.A. Variability in humoral immunity to measles vaccine: new developments. *Trends Mol. Med.*, 2015, Vol. 21, no. 12, pp. 789-801.
5. Haralambieva I.H., Ovsyannikova I.G., Pankratz V.S., Kennedy R.B., Jacobson R.M., Poland G.A. The genetic basis for interindividual immune response variation to measles vaccine: new understanding and new vaccine approaches. *Expert Rev. Vaccines*, 2013, Vol. 12, no. 1, pp. 57-70.

6. van Loveren H., van Amsterdam J.G., Vandebriel R.J., Kimman T.G., Rümke H.C., Steerenberg P.S., Vos J.G.. Vaccine-induced antibody responses as parameters of the influence of endogenous and environmental factors. *Environ. Health Perspect.*, 2001, Vol. 109, no. 8, pp. 757-764.

7. Zimmermann P., Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2019, Vol. 32, no. 2, pii: e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18.

Автор:

Ерещенко А.А. — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Самара, Россия

Author:

Ereshchenko A.A., Assistant Professor, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Поступила 15.10.2019

Отправлена на доработку 20.11.2019

Принята к печати 16.01.2020

Received 15.10.2019

Revision received 20.11.2019

Accepted 16.01.2020
