

7. Voitsekhovskaya E.M., Vakin V.S., Vasilieva A.A., Kuznetsova E.V., Lonskaya N.I., El'shina G.A. et al. The results of the immunogenicity analysis of the new influenza vaccine Grippol® Plus. *Epidemiologiya and Vaccinal Prevention*. 2009; 1 (44): 40 – 45 (in Russian).
8. Khan A.S., Polezhaev F., Vasiljeva R., Drinevsky V., Buffington J., Gary H. et al. Comparison of US inactivated split-virus and Russian live attenuated, cold-adapted trivalent influenza vaccines in Russian schoolchildren. *J. Infect Dis*. 1996 Feb; 173 (2): 453 – 456.
9. Zverev V.V., Kiselev O.I., Korovkin S.A., Mironov A.N., Melnikov S.J., Mikhailova N.A. et al. The clinical trial of a new inactivated influenza vaccine «Grifor». *J. Mikrobiology*. 2009; 2: 35 – 40 (in Russian).
10. Kiselev O.I., Korovkin S.A., Mironov A.N., Mel'nikov S.Ya., Dyldina N.V., Erofeeva M.K. et al. Results of the clinical study of reactogenicity, safety and immunogenicity of the vaccine GRIFOR® in the elderly contingent (60 years and older). *Epidemiologiya and Vaccinal Prevention*. 2008; 4: 36 – 39 (in Russian).
11. Erofeeva M.K., Nikonov I.Y., Maksakova V.L., El'shina G.A., Gorbunov M.A., Kravtsova T.I. et al. Evaluating the effectiveness of influenza vaccine Grippol Plus in school-age children during the influenza epidemic of 2008 – 2009. *Epidemiologiya and Vaccinal Prevention*. 2010; 4 (53): 80 – 86 (in Russian).
12. WHO Health Organization. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva: WHO; 2011: 153. ISBN 978924 1548090. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090_eng.pdf
13. Gualano R.C., Hansen M.J., Vlahos R., Jones J.E., Park-Jones R.A., Deliyannis G. et al. Cigarette smoke worsens lung inflammation and impairs resolution of influenza infection in mice. *Respiratory Research*. 2008; 9: 53. Doi: 10.1186/1465-9921-9-53.
14. Somnina A., Burtseva E., Eropkin M., Karpova L., Zarubaev V., Smorodintseva E. et al. Influenza surveillance in Russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012. *American Journal of Infectious Diseases*. 2013; 9 (3): 77 – 93. Doi: 10.3844/ajidsp.2013.77.93.
15. Karpova L.S., Somnina A.A., Dmitrieva M.N., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Kiselev O.I. Comparison of pandemic influenza in Russia 2009 – 2010 followed by epidemics with influenza A (H1N1) pdm09 (2011 – 2014). *Epidemiologiya and Vaccinal Prevention*. 2014; 6: 8 – 15 (in Russian).
16. Epstein M.A., Reynaldo S., Nelson El-Amin A. Is smoking a risk factor for influenza hospitalization and death? *J. Infect. Dis*. 2010; 201 (5): 794 – 795. Doi: 10.1086/650469.

Состояние специфического иммунитета к коклюшу в разных возрастных группах детей

А.А. Басов¹, О.В. Цвиркун¹ (o.tsvirkun@gabrigh.ru), А.Г. Герасимова¹,
Н.В. Россошанская², В.Н. Бабенко²

¹ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»
Роспотребнадзора

²Управление Роспотребнадзора по Московской области

Резюме

Исследование уровня и напряженности противококлюшного иммунитета у детей раннего и школьного возраста, привитых АКДС-вакциной, показало, что среди этого контингента в среднем 28,3% детей серонегативны. Наименьшая доля серонегативных была в возрастных группах детей до года и подростков 15 – 17 лет (12,3 и 12,1% соответственно). Максимальный удельный вес восприимчивых к коклюшу был выявлен в возрастной группе 6 – 8 лет – 38,8%. Для адекватной оценки динамики числа восприимчивых целесообразно ввести в качестве индикаторной возрастную группу 6 – 7 лет. В результате замены поствакцинального на постинфекционный иммунитет не установлены линейная зависимость увеличения доли восприимчивых к коклюшу с возрастом и корреляционная связь между заболеваемостью коклюшем в разных возрастных группах и долей серонегативных в этих группах. Полученные результаты свидетельствуют о наличии скрытой циркуляции возбудителя коклюша и говорят о необходимости пересмотра индикаторных возрастных групп при проведении серологического мониторинга противококлюшного иммунитета.

Ключевые слова: коклюш, иммуноферментный анализ, иммунитет, серомониторинг

Condition of Specific Immunity to Pertussis in Different Age Groups of Children

A.A. Basov¹, O.V. Tsvirkun¹ (o.tsvirkun@gabrigh.ru), A.G. Gerasimova¹, N.V. Rossoshanskaya², V.N. Babenko²

¹Federal Institution of a Science «G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

²Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in Moscow Region

Abstract

The present study of antipertussis immunity stress and level in young and school children who was vaccinated ADTP vaccine showed that on the average 28.3% of them were seronegative. The lowest parts of seronegative children were detected in the age group of infants under 12 months of age (12.3%) and in that of 15 – 17 years old teenagers (12.1%). The maximum percent of seronegative children were detected in the age group of 6 – 8 years – 38.8%. Despite the nonsignificant increase of this indicator, compared to the previous age group, it is advisable to supplement serological monitoring of indicator group 6–7 years. The researchers did not discover the reliable correlation between the pertussis incidence in different age groups and proportion of seronegative children in those groups. The obtained results suggest that there is an occult circulation of pertussis causing agent. They also showed that it is necessary to revise the indicator age groups for serologic monitoring of antipertussis immunity.

Key words: pertussis, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunity, serologic monitoring

Введение

Применение для профилактики коклюша высокоиммунной цельноклеточной АКДС-вакцины позволило существенно снизить заболеваемость этой инфекцией в стране с 428,0 (1959 г.) до 20,5 (2000 г.) на 100 тыс. населения. Достижение 95%-го охвата детей третьей вакцинацией против коклюша (в возрасте 12 месяцев с 2002 г.), ревакцинацией (в возрасте 24 месяцев с 2003 г.) обусловило дальнейшее снижение заболеваемости коклюшем в Российской Федерации до спорадического уровня со стабилизацией показателя в пределах 3,0 – 5,0 на 100 тыс. населения. Динамику кривой многолетней заболеваемости коклюшем определяли преимущественно три территории страны: Москва, Санкт-Петербург и Московская область.

Несмотря на позитивные изменения, эпидемический процесс коклюша сохранил свойственные этой инфекции закономерности: периодичность в многолетней и внутригодовой динамике заболеваемости и пораженность преимущественно детского населения. Стабильно высокий охват прививками декритированных групп населения привел к смещению заболеваемости коклюшем на группу школьников 7 – 14 лет, доля которых в структуре заболевших в целом по стране составила 41,3%. Принимая во внимание это обстоятельство и тот факт, что серологический мониторинг в настоящее время осуществляется только в одной возрастной группе – 3 – 4 года [1], особую актуальность приобретает оценка состояния специфического иммунитета к коклюшу в разных возрастных группах детского населения, в том числе школьников.

Цель данного исследования – изучение уровня и напряженности противокклюшного иммунитета у детей раннего и школьного возраста.

Материалы и методы

Изучение состояния противокклюшного иммунитета у детей разных возрастов и сопоставление полученных результатов с данными заболеваемости проводилось в Московской области в 2010 – 2012 годах.

Серологические исследования методом ИФА осуществлялись в лаборатории профилактики коклюша и кори эпидемиологического отдела МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.

Для работы использовалась тест-система Ridascreen/Bordetellapertussis/IgG и Ridascreen/Bordetellapertussis/IgA (R-biofarmAMG, Германия). Пороговый уровень для антител класса G – 18,1 Ед/мл. Значения «серой зоны» от 14,0 до 18,0 Ед/мл расценивались как отрицательные. Пороговый уровень для антител класса А – 26 Ед/мл.

Всего было исследовано 984 сыворотки крови детей в возрасте от 0 до 17 лет, привитых АКДС-вакциной в соответствии с Национальным календарем прививок. При оценке напряженности противокклюшного иммунитета условно низким уровнем антител был принят уровень 19 –

30 Ед/мл, средним – 31 – 50 Ед/мл, высоким – 51 – 100 Ед/мл, очень высоким – более 100 Ед/мл.

Изучение уровня специфического иммунитета к коклюшу осуществлялось в возрастных группах: до 1 года, 1 – 2 года, 3 – 5 лет, 6 – 8 лет, 9 – 11 лет, 12 – 14 лет и 15 – 17 лет, численность которых составляла от 65 до 342 человек в каждой возрастной группе. В каждой группе было 160 – 180 сывороток.

На наличие IgA выборочно было исследовано 57 сывороток детей от 1 до 17 лет с очень высоким уровнем IgG.

Методом ретроспективного эпидемиологического анализа рассмотрена заболеваемость коклюшем с использованием данных официальной статистики, учетной и отчетной документации Управления Роспотребнадзора по Московской области. Заболеваемость по возрастам рассчитывалась на 100 тыс. каждого возраста, заболеваемость привитых и непривитых – на 100 тыс. соответственно привитых или непривитых.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов – определение критерия достоверности Стьюдента (t), коэффициента корреляции рангов (rху).

Результаты и обсуждение

Исследования 984 сывороток крови привитых АКДС вакциной детей и подростков позволили выявить в среднем $28,3 \pm 1,4\%$ серонегативных к этой инфекции (табл. 1).

Последующий анализ обнаружил некоторые различия в доле серонегативных к коклюшу лиц в разных возрастных группах. Так, среди детей в возрасте до 1 года, получивших третью прививку АКДС, было только $12,3 \pm 4,1\%$ восприимчивых, что свидетельствует о высокой эффективности вакцины. Данный факт особенно важен, поскольку в этом возрасте риск развития тяжелых клинических форм заболевания и осложнений достаточно велик.

Согласно литературным данным, эпидемиологическая эффективность вакцины колеблется от 80 до 95%, в среднем составляя около 88% [2 – 7]. Это позволило нам считать выявление 12,0% серонегативных к коклюшу показателем успешной иммунопрофилактики, который практически соответствует критерию эпидемиологического благополучия (10%), регламентированного методическими указаниями МУ 3.1.2943-11 [1].

В возрастной группе 1 – 2 года число серонегативных результатов в ИФА увеличилось в 2,6 раза по сравнению с предыдущей группой и составило $31,3 \pm 11,6\%$. Можно предположить, что это связано с малой выборкой в данной возрастной группе (16 детей). По данным некоторых авторов, количество серонегативных в этой возрастной группе находится на уровне 16%.

Оценивая результаты серологического исследования в других возрастных группах, можно отметить, что в группах детей 3 – 5, 6 – 8 и 9

Таблица 1.
Доля серонегативных к коклюшу среди привитых против коклюша

| Возраст | Всего | Число серонегативных | % серонегативных |
|-------------|-------|----------------------|------------------|
| До года | 65 | 8 | 12,3 ± 4,06 |
| 1 – 2 года | 16 | 5 | 31,3 ± 11,59 |
| 3 – 5 лет | 342 | 96 | 28,1 ± 2,42 |
| 6 – 8 лет | 278 | 108 | 38,8 ± 2,92 |
| 9 – 11 лет | 128 | 40 | 31,3 ± 4,09 |
| 12 – 14 лет | 15 | 5 | 33,3 ± 12,16 |
| 15 – 17 лет | 140 | 17 | 12,1 ± 2,75 |

– 11, 12 – 14 лет доля восприимчивых к коклюшу была практически одинаково высокой – 28,1 ± 2,4, 38,8 ± 2,9, 31,3 ± 4,1, 33,3 ± 12,2% соответственно. Различия показателей были недостоверны ($t < 2$), что давало основание говорить о стабилизации доли восприимчивых к коклюшу в этих возрастных группах. Несмотря на недостоверное увеличение доли восприимчивых к коклюшу детей 6 – 8 лет, по сравнению с возрастной группой 3 – 5 лет, с учетом социально-эпидемической значимости детей в возрасте 6 – 7 лет и высокой долей (более 40%) среди болеющих школьников, было бы целесообразно включить в серологический мониторинг противокклюшного иммунитета в качестве индикаторной возрастную группу детей 6 – 7 лет, которую повторно ревакцинируют против коклюша во многих странах. Наши данные подтверждаются результатами исследований других авторов [7, 8].

Увеличение доли восприимчивых к коклюшу детей с 12,3 ± 2,4% в возрасте до 1 года с последующей стабилизацией показателя на уровне

28,1 – 33,3% в возрастных группах от 3-х до 14 лет позволяет предположить наличие скрытой циркуляции возбудителя коклюша и как следствие – недоуценных случаев заболевания.

Об активном участии инфекционного процесса в формировании популяционного иммунитета свидетельствуют результаты исследования состояния противокклюшного иммунитета у подростков. В группе подростков 15 – 17 лет количество серонегативных снижается в 3,2 раза по сравнению с предыдущей группой школьников, достигая 12,1 ± 2,8%. Полученные данные дают основание считать, что изменение схемы иммунизации против коклюша путем введения дополнительной ревакцинации, что широко обсуждается специалистами [7, 9], приведет лишь к смещению скрытой заболеваемости в сторону возрастной группы 18 – 23 лет, в которой будет выявляться малый процент серонегативных.

Таким образом, анализ уровня противокклюшного иммунитета у детей, привитых АКДС-вакциной,

Рисунок 1.
Распределение по уровню антител класса IgG к коклюшу в разных возрастных группах

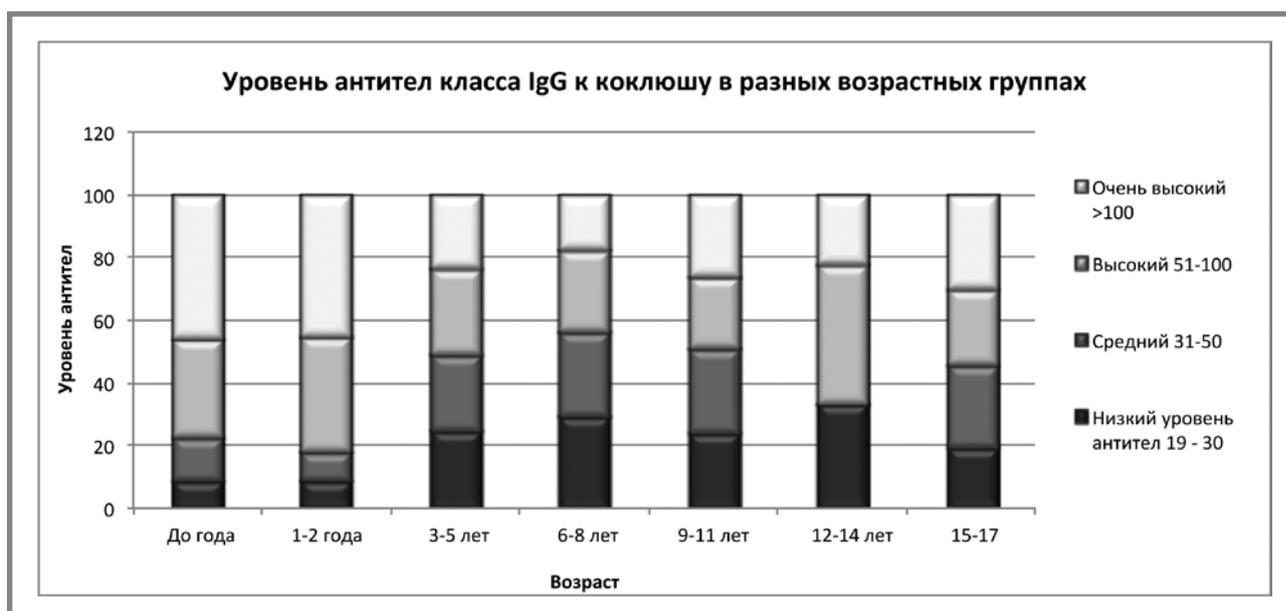


Таблица 2.

Время с момента последней прививки против коклюша и доля серонегативных к этой инфекции

| Возрастная группа | Время с момента последней прививки (лет) | Число серонегативных (%) |
|-------------------|--|--------------------------|
| До года | 0 | 12 |
| 1 – 2 года | 0,25 | 31 |
| 3 – 5 лет | 2,5 | 28 |
| 6 – 8 лет | 5,5 | 39 |
| 9 – 11 лет | 8,5 | 31 |
| 12 – 14 лет | 11,5 | 33 |
| 15 – 17 лет | 14,0 | 17 |

не выявил линейной зависимости утраты противокклюшного иммунитета с увеличением возраста: корреляционная связь слабая, не достоверная ($r = 0,07$, $t < 3$).

Далее мы провели исследования напряженности противокклюшного иммунитета (рис. 1). На рисунке видно, что соотношение доли лиц с низким, средним, высоким и очень высоким уровнем IgG в возрастных группах детей до года и 1 – 2-х лет были практически равными. При том, что в этих возрастных группах преобладали лица с высоким и очень высоким уровнем антител – 77,8 и 81,8%. Такое положение объясняется небольшим сроком, прошедшим с момента последней прививки. В возрастных группах 3 – 5, 6 – 8, 9 – 11, 12 – 14 и 15 – 17 лет уровень напряженности иммунитета к коклюшу снижается, о чем свидетельствует увеличение доли лиц с низким (19,5 – 33,3%) и средним (24,0 – 28,4%) уровнем специфических антител. Соответственно, снизилась доля лиц с высоким и очень высоким уровнем антител – с 44,1% (в группе 6 – 8 лет) до 66,7% (в группе 12 – 14 лет), что в среднем составило 53,6%.

Следует отметить, что уровень IgG более 100 Ед/мл определялся в каждой возрастной группе. Если в возрастных группах до года и 1 – 2 лет очень высокий титр антител выявляли у 45,5% детей за счет иммунизации, то наличие очень высокого уровня антител у 27,7% школьников 9 – 11 лет и у 30,1% подростков 15 – 17 лет объясняется контактом с коклюшным микробом и скрытым переболеванием этой инфекцией.

Для выяснения причин очень высоких титров антител выборочно были исследованы 57 сывороток крови детей на наличие IgA к коклюшу, которые свидетельствуют о формировании постинфекционного иммунитета в последние 8 – 9 месяцев. В 19 сыворотках крови детей в возрасте от 3-х до 17 лет, за исключением 8, 13, 14 лет, были выявлены антитела класса А. Количество детей, имеющих антитела к коклюшу класса А, в каждом возрасте было невелико – от 1 до 3. Никаких закономерностей распределения полученных результатов

по возрастным группам установить не удалось из-за малого числа наблюдений.

Учитывая, что у обследованных детей отсутствовали в анамнезе сведения о заболевании коклюшем, полученные результаты свидетельствуют о существующих проблемах диагностики этой инфекции и, как следствие, о неполной регистрации случаев коклюша. Для количественной характеристики скрытого эпидпроцесса целесообразно обследовать на наличие IgA всех детей с высоким уровнем антител класса G.

Интересными, на наш взгляд, оказались результаты анализа уровня противокклюшного иммунитета в зависимости от срока, прошедшего с момента последней прививки до обследования (табл. 2). В группе детей, у которых с момента ревакцинации прошло около года, доля серонегативных составила 14%. В дальнейшем с увеличением интервала увеличивается число серонегативных. Так, в группе детей, у которых с момента ревакцинации прошло более двух лет, количество серонегативных составило 28%. Спустя пять с половиной лет после ревакцинации против коклюша доля серонегативных увеличивается до 39%, а спустя 8,5 – 11 лет составляет 31 – 33%. Однако у подростков, получивших ревакцинацию около четырнадцати лет назад, доля серонегативных составила всего 12%, что подтверждает скрытое переболевание коклюшем.

Изучение состояния иммунитета к коклюшу осуществлялось в период неуклонного снижения заболеваемости с 27,7 (2000 г.) до 3,61 (2013 г.) на 100 тыс. населения – благодаря достижению и поддержанию в течение последних 10 лет высокого охвата вакцинацией и ревакцинацией АКДС-вакциной в декретированных возрастах. Последний анализ показал, что в рассматриваемый период индекс эффективности иммунизации в среднем составил 1,65. И если в возрастной группе детей в возрасте до года он был самый высокий – 9,9, то уже в возрастной группе 1 – 2 года наблюдалось резкое снижение до 1,1. В группе детей 7 – 14 лет вакцинация уже не оказывала своего

влияния, о чем свидетельствовал крайне низкий индекс эффективности – 0,26.

При сопоставлении заболеваемости коклюшем в разных возрастных группах на территории Московской области и доли серонегативных в этих группах не удалось проследить корреляционную зависимость (связь слабая и недостоверная ($r = 0,22$, $t < 3$)).

Отсутствие прямой корреляционной связи между заболеваемостью и относительно высоким уровнем серонегативных говорит о недоучете случаев этой инфекции, что объясняется тем фактом, что за трехлетний период (2010 – 2012 гг.) источник инфекции не был установлен в среднем более чем в 90% случаев.

Таким образом, результаты серологического исследования методом ИФА противокклюшного иммунитета в группе детей от 0 до 17 лет свидетельствовали о наличии в среднем 72,0% серопозитивных результатов. Отсутствие увеличения доли восприимчивых к коклюшу с возрастом, а также отсутствие достоверной корреляционной связи между заболеваемостью коклюшем в разных возрастных группах и долей серонегативных в этих же возрастных группах подтвердило ранее полученные данные о наличии скрытой циркуляции возбудителя *Bordetella pertussis*.

Выводы

1. Изучение состояния противокклюшного иммунитета в группе привитых детей от 0 до 17 лет выявило 72,0% серопозитивных.
2. Отсутствие тенденции увеличения доли восприимчивых к коклюшу с возрастом, а также отсутствие достоверной корреляционной связи между заболеваемостью коклюшем в разных возрастных группах и долей серонегативных в этих же возрастных группах подтвердило наличие скрытой циркуляции возбудителя *Bordetella pertussis*, в результате чего к 15 годам доля восприимчивых к коклюшу составляет всего 12%.
3. Результаты серологических исследований показали необходимость дополнения индикаторных групп для серологического мониторинга противокклюшного иммунитета группой детей 6 – 7 лет с целью совершенствования профилактических мероприятий.
4. Установлено, что в результате переболевания происходит постепенная замена поствакцинального иммунитета постинфекционным.
5. Выявление иммуноглобулинов класса А у детей без клинического проявления коклюша подтвердило наличие скрытого течения эпидемического процесса этой инфекции, в том числе, в результате гиподиагностики.

Литература

1. Методические указания МУ 3.1.2943-11. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В). Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2011.
2. Чупринина Р.П., Алексеева И.А. К вопросу о преимуществах и недостатках цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012; 2 (63): 62 – 69.
3. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А., Федоров А.М., Соколова А.Ф., Алексина С.Г. Иммунопрофилактика-2007. Москва: Контент-пресс; 2007.
4. Каплина С.П., Иозефович О.В. Иммунологическая эффективность вакцинации против дифтерии и коклюша. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011; 5 (60): 33 – 38.
5. Медуницин Н.В. Вакцинология. Москва: Триада-Х; 2004.
6. Северина Е.А., Миндлина А.Я. Современные тенденции заболеваемости коклюшем, лечение и профилактика. Лечащий врач. 2012; 10: 36 – 40.
7. Фисенко Е.Г., Логотко В.А., Глинская И.Н., Волосарь Л.А., Тихон А.К., Кротова С.Ф. и др. Иммуноструктура к коклюшу среди детского населения г. Минска. Медицинский журнал. 2012; 3: 128 – 131.
8. Гореликова Е.В. Оптимизация клинико-лабораторной диагностики и эпидемиологического надзора за коклюшем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2006.
9. Селезнева Т.С. Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в современных условиях. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009; 2: 45 – 48.

References

1. Guidelines MU 3.1.2943-11. Organization and serological monitoring of the state of immunity to vaccine-specific prophylaxis (diphtheria, tetanus, pertussis, measles, rubella, mumps, polio, hepatitis B). Moscow: Federal Center of Hygiene and Epidemiology; 2011 (in Russian).
2. Chuprinina R.P., Alekseeva I.A. On the problem of advantages and disadvantages of whole-cell and acellular pertussis vaccines. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2012; 2 (63): 62 – 69 (in Russian).
3. Tatochenko V.K., Ozeretskovsky N.A., Fedorov A.M., Sokolova A.F., Alexina S.G. Immunization 2007. Moscow: Publishing Content press; 2007 (in Russian).
4. Kaplina S.P., Iozefovich O.V. Immunological effectiveness of vaccination against diphtheria and pertussis. Epidemiology and Vaccinal Prevention; 2011; 5 (60) 33 – 38 (in Russian).
5. Medunitsin N.V. Vaccinology. Moscow: Publishing Triada-X; 2004 (in Russian).
6. Severina E.A., Mindlina A.Ya. Modern trends of whooping cough, treatment and prevention. Lechaschy vrach. 2012; 10: 36 – 40 (in Russian).
7. Fissenko E.G., Logot'ko V.A., Glinkaya I.N., Volosar' L.A., Tikhon A.K., Krotova S.F. et al. Immunostруктура pertussis among children in Minsk. Medical Journal. 2012; 3: 128 – 131 (in Russian).
8. Gorelikova E.V. Optimiztsiya clinical and laboratory diagnosis and surveillance for pertussis: Doctorate of med. sci. diss. Perm'; 2006 (in Russian).
9. Selezneva T.S. Monitoring immunostруктуры child population pertussis in modern conditions. Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology. 2009; 2: 45 – 48 (in Russian).