

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНИТЕТА К ПОЛИОВИРУСАМ НА ОТДЕЛЬНЫХ «МОЛЧАЩИХ» ТЕРРИТОРИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Н.И. Романенкова¹, М.А. Бичурина¹, Н.Р. Розаева¹, Л.А. Шишко²

¹ ФГУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

² ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области»

Резюме. Проведен анализ напряженности иммунитета к полиовирусам трех серотипов у детей индикаторных возрастных групп на отдельных «контролируемых» и «молчащих» территориях Российской Федерации в разные периоды выполнения Программы ликвидации полиомиелита. Показано, что уровни коллективного иммунитета у детей к полиовирусам на «контролируемых» и «молчащих» территориях не имели существенных различий. Установлено, что на этапе, предшествующем сертификации на отсутствие циркуляции диких полиовирусов, когда в стране проводились Национальные дни иммунизации, отмечен низкий процент серонегативных детей к полиовирусам разных серотипов на всех территориях России. После получения Российской Федерацией в составе Европейского региона статуса свободной от полиомиелита страны и прекращения массовой иммунизации, процент серонегативных детей увеличился, особенно к полиовирусу серотипа 3, как на «контролируемых», так и на «молчащих» территориях.

Ключевые слова: полиомиелит, вакцинация, полиовирусы, иммунитет, титр антител, сыворотка крови.

STUDY OF IMMUNITY TO POLIOVIRUSES ON CERTAIN “SILENT” TERRITORIES OF RUSSIA

Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R., Shishko L.A.

Abstract. The degree of immunity to polioviruses of three serotypes among children of different ages was analysed on certain “controlled” and “silent” territories of Russia in different periods of Polio Eradication Initiative. It was shown that the levels of immunity of children’s population to polioviruses on “controlled” and “silent” territories had no significant difference. It was stated that on the phase which preceded the certification for the absence of circulation of wild polioviruses, when the National Immunisation Days were conducted in the country, the percentage of seronegative children to polioviruses of different serotypes was low on all the territories of Russia. After Russia as a part of the WHO European region was certified as a polio free country and mass immunisation was stopped the percentage of seronegative children increased, especially to poliovirus of serotype 3, both on the “controlled” and on the “silent” territories. (*Infekc. immun.*, 2011, vol. 1, N 2, p. 161–166)

Key words: poliomyelitis, vaccination, polioviruses, immunity, antibody titer, serum.

Введение

Российская Федерация в составе Европейского региона в 2002 г. получила статус свободной от полиомиелита страны. Для достижения этого результата была проведена огромная работа, которая включала:

- поддержание на высоком уровне (не менее 95%) охвата прививками против полиомиелита детей в соответствии с календарем прививок РФ [3, 9];
- проведение «национальных дней иммунизации» (НДИ) среди детей в возрасте до пяти лет [11];

поступила в редакцию 28.02.2011
принята к печати 01.03.2011

© Романенкова Н.И.
и соавт., 2011

Адрес для переписки:

Романенкова Наталья Ивановна,
к.м.н., ведущий научный сотрудник
лаборатории этиологии и контроля
вирусных инфекций ФГУН НИИЭМ
имени Пастера Роспотребнадзора

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФГУН НИИЭМ имени Пастера
Роспотребнадзора.
Тел.: (812) 233-21-56.
E-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

- проведение «подчищающей иммунизации» на территориях высокого риска;
- совершенствование качества эпидемиологического и вирусологического надзора за острыми вялыми параличами (ОВП), ориентируясь на стандарт ВОЗ — выявление не менее одного случая ОВП в расчете на 100 000 детей в возрасте до 15 лет в течение года [4, 5].

Однако в 2010 г. произошло импортирование дикого полиовируса в Европейский регион ВОЗ. Дикий полиовирус типа 1 индийского происхождения был импортирован в Таджикистан, где возникла крупная вспышка полиомиелита (458 лабораторно подтвержденных случаев). Распространение инфекции стало возможным в связи с низким уровнем коллективного иммунитета, к чему привели нарушения в проведении вакцинации в течение ряда лет и низкое качество надзора за полиомиелитом и ОВП. Аналогичная ситуация имела место в РФ в 1995 г. в Чеченской Республике [2].

В результате импортирования дикого полиовируса в 2010 г. в Туркмении было зарегистрировано 3 случая полиомиелита, вызванные диким полиовирусом типа 1, в Казахстане — один такой случай. В Российской Федерации было лабораторно подтверждено 14 случаев полиомиелита с выделением дикого полиовируса типа 1 [12].

Эти события еще раз доказывают, что пока существует циркуляция дикого полиовируса в мире, нельзя исключить возможность его завоза на территории, свободные от полиомиелита. Во избежание распространения инфекции необходимо поддержание высокого уровня охвата вакцинацией против полиомиелита и обеспечение высокого качества эпидемиологического и вирусологического надзора за полиомиелитом и ОВП.

Вышеизложенное определило цель работы: анализ состояния коллективного иммунитета к вирусам полиомиелита трех серотипов у детей индикаторных групп на так называемых «молчащих» территориях, где не было выявлено случаев ОВП в течение одного или более лет.

Материалы и методы

Исследовано 652 сыворотки крови от детей возрастных групп 1–2, 3–4 года, 14–15 лет с двух «молчащих» территорий (территория № 1 и территория № 2), курируемых Санкт-Петербургским Региональным центром (СПб РЦ) по надзору за полиомиелитом и ОВП.

Исследование проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ [14] и методическими указаниями по серологическому мониторин-

гу — МУ 3.1.1760-03 [7]. Определение титров антител к полиовирусам серотипов 1, 2 и 3 осуществляли с помощью теста микронейтрализации с эталонными вакцинными штаммами полиовирусов, полученными из Региональной референс-лаборатории по диагностике полиомиелита (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова, Москва). Реакцию нейтрализации осуществляли на клеточной культуре Нер-2.

Исследуемые сыворотки крови после предварительного прогревания при 56°C и титрования с шагом 2 вносили в лунки планшетов для микронейтрализации, начиная с разведения 1 : 8. Затем добавляли равный объем вирусной суспензии в рабочем разведении и инкубировали 2 часа при 36°C, после чего вносили суспензию клеток и помещали в термостат при той же температуре. Ежедневный учет осуществляли с помощью инвертированного микроскопа в течение 5 дней. Исследование каждой сыворотки проводили в двух параллелях.

Титры эталонных вирусов трех серотипов определяли на клеточной культуре Нер-2 для выбора рабочего разведения, содержащего 100 ККИД₅₀ каждого эталонного вируса. Контроль дозы эталонных штаммов включали в каждый тест нейтрализации.

При интерпретации результатов реакции нейтрализации ориентировались на лунки контроля клеток, где был сплошной клеточный монослой, и лунки контроля вируса, где был полный цитопатогенный эффект (ЦПЭ). Титры антител оценивали по последнему разведению исследуемых сывороток, которое подавляло развитие ЦПЭ.

Для оценки напряженности иммунитета подсчитывали процент лиц с антителами к полиовирусам типов 1, 2 и 3 и среднюю геометрическую величину титров антител к трем серотипам полиовирусов. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

Проведен анализ состояния коллективного иммунитета к полиовирусам трех серотипов на 14 территориях, курируемых СПб РЦ с 2002 г., когда были внесены изменения в календарь прививок — перенос ревакцинации, RV 3, с 6-летнего возраста на 14 лет [3, 9], по 2005 г. На большинстве территорий был отмечен низкий процент серонегативных детей ко всем трем серотипам полиовирусов [1], поскольку в предыдущие годы (с 1996 по 1999) в стране проводились Национальные дни иммунизации — по 2 тура ежегодно [11].

В 2003 г. нами проведено исследование 209 сывороток крови здоровых детей трех индикаторных групп (1–2, 3–4 года и 14–15 лет) на наличие антител к полиовирусам на «молчащей» территории № 1, на которой ОВП не были зарегистрированы в течение предыдущих пяти лет (табл. 1). Среднегеометрические титры антител к полиовирусам серотипов 1 и 2 были высокими во всех возрастных группах. Более чем у половины детей титры антител к полиовирусам были равны или превышали 1 : 128. Титры антител к полиовирусу типа 3 были ниже и колебались от 1 : 32 до 1 : 128. Серонегативные лица выявлены только в группе детей в возрасте 14–15 лет и только к серотипу 3 полиовируса, процент серонегативных был равен 5,1% и соответствовал требованиям, изложенным в методических указаниях [7]. Трижды серонегативных лиц среди обследованных детей не обнаружено.

Эти данные свидетельствовали о высоком уровне защищенности детей против полиомиелита на этой «молчащей» территории.

В 2010 г. исследовано 176 сывороток крови детей двух индикаторных групп (3–4 года и 14–15 лет) с той же территории № 1, где на протяжении предыдущих 3 лет не было случаев ОВП (табл. 2).

Титры антител к полиовирусам типов 1 и 2 у большинства детей 3–4 лет колебались от 1 : 32 до 1 : 512, что обеспечило довольно высокие среднегеометрические титры антител к этим серотипам полиовирусов. Серонегативных лиц к полиовирусу серотипа 1 в этой возрастной группе не было, один ребенок не имел защитного титра антител к полиовирусу серотипа 2. Поскольку титры антител к полиовирусу типа 3 у половины обследованных детей были равны 1 : 8 и 1 : 16, а процент серо-

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТОК КРОВИ НА НАЛИЧИЕ АНТИТЕЛ К ПОЛИОВИРУСАМ НА «МОЛЧАЩЕЙ» ТЕРРИТОРИИ № 1 В 2003 г.

Возраст (в годах)	Число исследованных сывороток	Тип полиовируса	Среднегеометрический титр антител	Число серопозитивных сывороток	
				абс.	%±m
1–2	48	I	182	48	100,0
		II	147	48	100,0
		III	72	48	100,0
3–4	83	I	169	83	100,0
		II	120	83	100,0
		III	56	83	100,0
14–15	78	I	294	78	100,0
		II	147	78	100,0
		III	64	74	94,9±2,6

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТОК КРОВИ НА НАЛИЧИЕ АНТИТЕЛ К ПОЛИОВИРУСАМ НА «МОЛЧАЩЕЙ» ТЕРРИТОРИИ № 1 В 2010 г.

Возраст (в годах)	Число исследованных сывороток	Тип полиовируса	Среднегеометрический титр антител	Число серопозитивных сывороток	
				абс.	%±m
3–4	95	I	84	95	100,0
		II	91	94	98,9±1,1
		III	20	76	80,0±4,6
14–15	81	I	97	93	97,9±1,5
		II	56	93	97,9±1,5
		III	9	64	79,0±4,6

негативных лиц был на верхней границе допустимого нормативного показателя — 20%, среднегеометрический титр антител к полиовирусу типа 3 в этой возрастной группе оказался низким — 1 : 11. В возрастной группе 14–15 лет зафиксировано по 2,4% серонегативных лиц к полиовирусам типов 1 и 2. Среднегеометрический титр антител к полиовирусу типа 1 был самым высоким, так как у большей части детей титры антител составили от 1 : 128 до 1 : 512. Среднегеометрический титр антител к полиовирусу серотипа 2 был ниже, поскольку в большинстве случаев титры антител были равны 1 : 32, 1 : 64 и 1 : 128. Титры антител к полиовирусу типа 3 у многих детей были 1 : 8 и 1 : 16. Процент серонегативных лиц превысил допустимый показатель, составив 21%. Исходя из этого, среднегеометрический титр антител к полиовирусу серотипа 3, равный в этой индикаторной группе 1 : 9, практически не превышал минимальный защитный титр 1 : 8. Трижды серонегативных детей в обеих возрастных группах не выявлено. Эти результаты были значительно хуже тех, которые были получены на данной территории в 2003 году.

В 2010 году в вирусологической лаборатории СПб РЦ было исследовано 267 сывороток крови детей трех индикаторных групп (1–2, 3–4 года и 14–15 лет) с «молчащей» территории № 2, где ОВП не были зарегистрированы в течение последних двух лет (табл. 3). Среди обследованных детей, привитых в соответствии с календарем прививок, серонегативных лиц к полиовирусам серотипов 1 и 2 не было ни в одной из индикаторных групп. Процент серонегативных лиц к полиовирусу серотипа 3

составил 10,1, 7,5 и 4,3% в возрастных группах 1–2, 3–4 и 14–15 лет соответственно. Титры антител к полиовирусам типов 1 и 2 у большинства детей были равны или превышали 1 : 32. Величины среднегеометрических титров были умеренными у детей 1–2 и 3–4 лет, а у детей 14–15 лет они были более высокими. Титры антител к полиовирусу серотипа 3 были довольно низкими. У многих детей во всех возрастных группах отмечены титры антител 1 : 8, 1 : 16 и 1 : 32, что определило тот факт, что среднегеометрические титры антител к полиовирусу типа 3 были заметно ниже, чем таковые к полиовирусам типов 1 и 2. Трижды серонегативных лиц среди обследованных детей не было обнаружено. Полученные результаты свидетельствовали об эффективности проведения вакцинации и о хорошем состоянии коллективного иммунитета к полиовирусам на этой «молчащей» территории.

Обсуждение

В системе эпидемиологического надзора за полиомиелитом серологический мониторинг состояния иммунитета к полиовирусам занимает важнейшее место. Серологические исследования в целях контроля состояния иммунитета к полиомиелиту в Российской Федерации и на отдельных ее территориях осуществляются более 40 лет. Серологический мониторинг необходим для оценки состояния индивидуального и коллективного иммунитета на конкретной территории, уровня фактической защищенности от инфекции в отдельных возрастных группах населения, а также для оценки качества прививочной работы.

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТОК КРОВИ НА НАЛИЧИЕ АНТИТЕЛ К ПОЛИОВИРУСАМ НА «МОЛЧАЩЕЙ» ТЕРРИТОРИИ № 2 В 2010 г.

Возраст (в годах)	Число исследованных сывороток	Тип полиовируса	Среднегеометрический титр антител	Число серопозитивных сывороток	
				абс.	%±m
1–2	79	I	69	79	100,0
		II	79	79	100,0
		III	28	71	89,9±3,6
3–4	93	I	84	93	100,0
		II	79	93	100,0
		III	20	86	92,5±2,8
14–15	94	I	147	94	100,0
		II	97	94	100,0
		III	18	90	95,7±2,1

Массовая дополнительная иммунизация детей, проведенная в 1996–1999 гг. в рамках Программы ликвидации полиомиелита, позволила резко снизить процент серонегативных детей к трем типам полиовирусов среди всех возрастных групп населения. У детей 1–2 лет снижение произошло с 3,6% в 1995 г. до 0,08% в 2001 г., у детей 3–6 лет — с 3,8 до 0,7%, 7–14 лет — с 5,9 до 2,4%, у взрослых — с 5,7 до 1,0% соответственно [10]. По данным Московского Регионального центра по надзору за полиомиелитом и ОВП [8] в результате наблюдения за напряженностью коллективного иммунитета к полиовирусам на территориях, курируемых Московским РЦ, в 2002 г. выявлено детей серонегативных к полиовирусам серотипа 3 — 3,3%, серотипа 1 — 0,9% и серотипа 2 — 0,5%, трижды серонегативных не обнаружено.

Проведенное в вирусологической лаборатории СПб РЦ в 2003 г. исследование сывороток крови на «молчащей» территории № 1 также свидетельствовало о высоком уровне иммунитета у детей трех индикаторных групп ко всем трем серотипам полиовирусов. По материалам центров Госсанэпиднадзора в 2004 г. на территориях, где число зарегистрированных случаев ОВП было равно или превышало расчетное для каждой территории число (Калининградская и Архангельская области), среди детей в возрасте 3–6 лет серонегативные лица не выявлены ни к одному из трех серотипов полиовирусов [6]. Таким образом, в период с 2001 по 2004 гг. уровень защищенности детей против полиомиелита был высоким, как на контролируемых, так и на «молчащих» территориях.

После модификации календаря прививок [3] в методических указаниях [7] были определены три индикаторные группы: 1–2, 3–4 и 14–15 лет для оценки состояния коллективного иммунитета. Эти же индикаторные группы служили для оценки эффективности вакцинопрофилактики полиомиелита вскоре после получения детьми первичного вакцинального комплекса V1-V3 (в 3–6 месяцев) и ревакцинации — RV1, RV2 (в 18 и 24 месяца) и RV3 (в 14 лет). В дальнейшем, при изучении напряженности иммунитета к полиовирусам вирусологические лаборатории руководствовались этим методическим документом.

Анализ результатов исследований, проведенных в 2010 году на двух «молчащих» территориях, показал, что полученные данные отличаются друг от друга. На «молчащей» территории № 2 ни в одной из трех индикаторных групп не было обнаружено серонегативных детей к полиовирусам серотипов 1 и 2. Процент серонегативных

лиц к полиовирусу серотипа 3 колебался от 4,3% в группе 14–15 лет до 10,1% у детей в возрасте 1–2 года и укладывался в нормативный показатель, установленный МУ 3.1.1760-03 [7].

На «молчащей» территории № 1 процент серонегативных лиц к полиовирусу серотипа 3 был высоким и составил 20% в группе детей 3–4 года и 21% среди детей 14–15 лет. Этот процент превысил нормативный показатель, равный 20% в соответствии с МУ 3.1.1760-03 [7]. Полученные результаты указывали на ухудшение всех параметров, характеризующих состояние коллективного иммунитета к полиовирусам на «молчащей» территории № 1 в 2010 г. по сравнению с 2003 г.

В 2009–2010 гг. на «контролируемых» территориях СПб РЦ, где число лабораторно обследованных больных ОВП было равно или превышало расчетный показатель, также были отмечены значительные колебания в проценте серонегативных лиц к полиовирусу серотипа 3. Так, процент детей, не имеющих защитного титра антител, в возрастной группе 3–4 года колебался от 1% в Нижегородской области до 14,4% в Архангельской области. У детей в возрасте 14–15 лет этот показатель варьировал от 1,7% в Саратовской области до 20,4 и 23% в Калининградской и Архангельской областях соответственно.

Большое число серонегативных лиц в условиях качественной вакцинопрофилактики полиомиелита в РФ может быть связано с рядом факторов. При формировании индикаторных групп для проведения исследований не всегда учитывается реальный вакцинальный статус детей и его соответствие возрастным рекомендациям календаря прививок. При постановке реакции нейтрализации возможны методические погрешности, приводящие к занижению или завышению титров антител к полиовирусам.

В постсертификационный период после прекращения массовой иммунизации важно поддерживать высокое качество плановой иммунизации детей в соответствии с календарем прививок. Динамическое слежение за уровнем напряженности иммунитета к полиовирусам у детей при соблюдении требований нормативных документов позволяет своевременно установить признаки эпидемического неблагополучия. Надзор за состоянием коллективного иммунитета приобретает особое значение на завершающей стадии глобальной ликвидации полиомиелита [13], когда качественная и эффективная вакцинопрофилактика обеспечивает поддержание свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации.

Список литературы

1. Бичурина М.А., Лялина Л.В., Романенкова Н.И., Розаева Н.Р. Итоги сертификации ликвидации полиомиелита на территориях СЗФО: Аналит. обзор. — СПб., 2003. — 80 с.
2. Иванова О.Е., Сэйбиль В.Б., Липская Г.Ю. Вирусологическое и серологическое исследование вспышек полиомиелита в Чеченской Республике в 1995 г. // Журн. микробиол. — 1996. — № 3. — С. 11–13.
3. Медуницин Н.В. Вакцины календаря прививок, разрешенные в Российской Федерации // Вакцинация. — 2002. — № 2 (20). — С. 4–7.
4. Облапенко Г., Wassilak S., Липская Г. Ликвидация полиомиелита в Европейском регионе ВОЗ: состояние, успехи и проблемы, 1988–1998 гг. // Идеи Пастера в борьбе с инфекциями: Материалы Второй междунар. конф. — СПб., 1998. — С. 5–7.
5. Облапенко Г.П. Ликвидация полиомиелита в Европе: Актовая речь к 80-летию Санкт-Петербургского Института Пастера. — СПб., 2003. — 52 с.
6. Онищенко Г.Г., Дроздов С.Г., Лялина Л.В., Бичурина М.А., Грачев В.П., Иванова О.Е., Ясинский А.А., Романенкова Н.И., Жебрун А.Б. Проблемы ликвидации полиомиелита. — СПб., 2008. — 304 с.
7. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета против управляемых инфекций (дифтерия, столбняк, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит) // Метод. указания МУ 1.1760-03. — М., 2004. — 16 с.
8. Петина В.С., Лыткина И.Н., Курибко С.Г. Состояние эпидемиологического надзора за параличами в Москве // Идеи Пастера в борьбе с инфекциями: Материалы Третьей междунар. конф. — СПб., 2003. — С. 11.
9. Приказ МЗ РФ № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». — М., 2001. — 8 с.
10. Садовникова В.Н. Эпидемиологический надзор за состоянием коллективного иммунитета к полиомиелиту среди населения Российской Федерации // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. — 2003. — № 5. — С. 6–8.
11. Ясинский А.А., Петина В.С. Национальные дни иммунизации в России в 1996–1998 гг. // Идеи Пастера в борьбе с инфекциями: Материалы Второй междунар. конф. — СПб., 1998. — С. 13.
12. Polio weekly global update (WHO). 19 January 2011.
13. Sutter R.W., Caceres V.M., Mas Lago P. The role of routine polio immunization in the post-certification era // Bulletin of the WHO. — 2004. — Vol. 82, N 1. — P. 31–39.
14. World Health Organization. 2004. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. World Health Organization, Geneva, Switzerland.