

ОСОБЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРОТИВ ВИРУСА КОРИ

А.П. Топтыгина, Т.А. Мамаева, В.А. Алешкин

ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

Резюме. Целью работы было исследование особенностей специфического гуморального иммунного ответа на дикий вирус кори ранее привитых и не привитых против этой инфекции. Были обследованы 12 детей больных корью в возрасте до одного года на 5–7 день со дня появления сыпи (группа 1), 14 ранее не привитых больных корью взрослых на 5–7 день со дня высыпания (группа 2), 13 ранее не привитых, выздоравливающих после кори взрослых на 12–15 день со дня появления сыпи (группа 3) и 15 привитых в детстве против кори взрослых больных корью (группа 4). Пятнадцать здоровых взрослых, дважды привитых в детстве против кори (группа 5) и 17 здоровых взрослых, перенесших в анамнезе корь (группа 6), были выбраны в качестве контрольных групп. В сыворотках крови с помощью иммуноферментного метода были исследованы специфические IgM-, IgA- и IgG-антитела, их авидность и спектр субклассов. В группах не привитых пациентов выявлен высокий уровень специфических IgM- и IgA-антител, нарастание количества низкоавидных специфических IgG, преимущественно IgG3-субкласса. Напротив, для ранее привитых больных корью было типично небольшое количество IgM и высочайший уровень специфических IgA и высокоавидных IgG, преимущественно IgG1-субкласса. Гуморальный иммунный ответ у вакцинированных в детстве добровольцев характеризовался более низким уровнем специфических IgA, IgG и их авидности, чем у переболевших корью в детстве из группы 6. Лабораторные исследования играют главную роль при обследовании пациентов с лихорадкой и сыпью, имевших контакты с коревыми больными. Снижение титров специфических антител с возрастом не означают полную потерю противокорьевого иммунитета, так как ответ В-клеток памяти способен быстро повысить синтез защитных антител.

Ключевые слова: корь, специфический гуморальный иммунный ответ, субклассы IgG.

Введение

Проведение активной политики вакцинации детей против вируса кори во всем мире, привело к значительному снижению заболеваемости этой инфекцией [15]. Несмотря на успехи специфической вакцинопрофилактики, в последние годы стали отмечаться вспышки кори даже в странах с высоким охватом вакцинацией, таких как США [16], Австрия [11], Франция [14], Англия [8], Германия [5], Израиль [4] и другие. Причиной этого, с одной стороны, могли стать первичные вакцинальные неудачи, когда 5–10% привитых остаются серонегативными; с другой стороны — вторичные вакцинальные неудачи,

когда часть вакцинированных людей может стать восприимчивой к вирусу кори в связи с утратой защитного уровня антител [12]. Истощение иммунной защиты, возможно, связано со снижением общей заболеваемости корью в мире и, как следствие, отсутствием бустер-эффекта у ранее вакцинированных лиц [10]. Именно эти люди, наряду с не привитыми, становятся «участниками» очагов инфекции. Кроме того, вовлеченными в эпидемический процесс оказываются и не привитые по возрасту дети до 1 года. Таким образом, по данным литературы, среди заболевших корью более 65% лиц имеют нарушения в графике вакцинации (одна доза вместо двух) или неясный прививочный анамнез [7].

Авторы:

Топтыгина А.П., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории цитокинов ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва;

Мамаева Т.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва;

Алешкин В.А., д.б.н., директор ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва.

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.
Тел.: (495) 452-18-01 (служебн.); 8 916 389-66-04 (моб.). Факс: (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

поступила в редакцию 25.03.2013
принята к печати 29.03.2013

© Топтыгина А.П., Мамаева Т.А.,
Алешкин В.А., 2013

Лабораторное подтверждение диагноза острой коревой инфекции у ранее вакцинированного пациента является более трудной задачей, чем подтверждение первичной кори у не привитого больного. Это связано с особенностями определения специфических IgM тестами разных форматов [1, 9] и невозможностью использования ПЦР-диагностики из-за ограничения репликации вируса в иммунном организме. В связи с этим возникает необходимость более детального исследования и дифференцировки различных вариантов спектра классов и субклассов специфических антител при первичном и вторичном иммунном ответе на вирус кори, а также при поддержании иммунологической памяти после заболевания или прививки [10].

Целью настоящей работы было исследование особенностей специфического гуморального иммунного ответа на дикий вирус кори ранее привитых и не привитых против этой инфекции.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 86 человек. Двенадцать детей больных корью в возрасте до одного года на 5–7 день со дня появления сыпи составили первую группу. Во вторую группу были включены 14 ранее не привитых больных корью взрослых на 5–7 день со дня появления сыпи, средний возраст составил 28,3 года. Тринадцать ранее не привитых, выздоравливающих после кори взрослых на 12–15 день со дня появления сыпи (средний возраст 27,5 лет) были включены в группу 3. В группу 4 были включены 15 привитых в детстве против кори взрослых (средний возраст 30,7 лет) больных корью на 5–8 день со дня появления сыпи. В группу 5 отнесли 15 здоровых взрослых, средний возраст 33,6 лет, дважды привитых в детстве против кори. Группу 6 составили 17 здоровых взрослых, средний возраст 45,4 года, перенесших в анамнезе корь.

Забор крови осуществляли из локтевой вены в количестве 3 мл. Полученную центрифугированием сыворотку крови разливали в пробирки типа «эппендорф», замораживали и хранили до использования при -70°C . В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли специфические IgM- (тест-системами фирмы «Вектор-Бест», Россия) и IgG-антитела к кори и их avidность («Euroimmun», Германия). Субклассы специфических IgG антител определяли в сыворотках (разведение 1:100) методом ИФА в модификации [2]. При этом были использованы 96-луночные панели («Euroimmun», Герма-

ния) с иммобилизованным антигеном, представляющим собой инактивированный лизат клеток BSC-1, инфицированных штаммом «Edmonston» вируса кори. В качестве конъюгата мы использовали меченные пероксидазой анти-IgG1 (клон 10G/2C11), -IgG2 (клон 23G/3C7), -IgG3 (клон 22G/5G12) и -IgG4 (клон 20G/5C7) моноклональные антитела («Полигност», Санкт-Петербург) в концентрации 1 мкг/мл. Та же технология была применена для определения специфических противокоревых IgA-антител (клон 14A/1H9). Для сопоставления результатов различных опытов мы использовали стандартную сыворотку, содержащую специфические антитела к кори всех четырех субклассов IgG.

Полученные результаты были подвергнуты обработке методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm SE$). О достоверности различий судили по критерию Стьюдента (t). Различия в частотах распределения специфических субклассов IgG анализировали методом χ^2 . Уровень $p < 0,05$ оценивался как значимый.

Результаты

Результаты исследований показали, что в сыворотках здоровых людей (группы 5 и 6) не было обнаружено специфических противокоревых IgM-антител. Все больные, не привитые против кори (1–3 группы), независимо от возраста, имели высокий уровень противокоревых IgM: ОП (оптическая плотность) = 3,2 о.е, тогда как в группе больных корью, имевших в анамнезе вакцинацию (группа 4), показатель ОП IgM был в 2,5 раза ниже — 1,3 о.е. (табл.).

Высокий уровень противокоревых IgA-антител был обнаружен во всех исследованных группах. В группе здоровых привитых (группа 5) уровень специфических IgA был достаточно высоким, хотя и значимо ниже по сравнению с группой здоровых, переболевших корью ранее (группа 6) ($p < 0,05$). Интересно, что у больных детей до 1 года (группа 1) специфические IgA составляли более 4 Ме/мл, хотя известно, что дети на первом году жизни имеют крайне низкий уровень IgA. Самый высокий уровень противокоревых IgA-антител был обнаружен в группе больных, имевших в анамнезе вакцинацию (группа 4), он составил 44,4 Ме/мл. При сопоставлении данных, полученных при обследовании больных взрослых в активной фазе заболевания и стадии реконвалесценции (группы 2 и 3), обнаружен высокий специфический IgA-ответ на вирус кори с тенденцией к сниже-

ние в стадии выздоровления, однако эти различия не являются статистически значимыми ($p = 0,383$).

Противокоревые IgG-антитела были обнаружены во всех исследованных группах. У здоровых лиц, переболевших корью ранее (группа 6), обнаружены специфические IgG в защитных титрах, в то время как в группе здоровых привитых (группа 5) сыворотки двух доноров имели показатели антител ниже защитного уровня. В сыворотках больных не привитых детей до 1 года (группа 1) концентрация IgG была ниже, чем у не привитых взрослых (группа 2), но различия оказались недостоверными ($p = 0,407$). Значимое увеличение количества специфических IgG-антител отмечались при сравнении результатов обследования больных в активной фазе заболевания (группа 2) и стадии реконвалесценции (группа 3) ($p < 0,01$). В группе привитых больных (группа 4), как и в случае с IgA, отмечен крайне высокий уровень высокоавидных противокоревых IgG — 42,5 Ме/мл. Независимо от возраста, антитела с низкой степенью авидности были выявлены в сыворотках не привитых против кори больных (группы 1–3). У здоровых взрослых (группы 5 и 6) противокоревые IgG-антитела были высокоавидными, однако степень авидности у привитых была значимо ниже по сравнению с показателем в группе переболевших ранее ($p < 0,01$).

Преобладающим субклассом специфических IgG у больных разного возраста в активной фазе заболевания (группы 1 и 2) оказался IgG3. Антитела IgG3 субкласса присутствовали во всех сыворотках и составили 81,1% от всех противокоревых IgG-антител у детей до 1 года и 75,5% — в группе взрослых больных (рис. 1). Специфические антитела IgG2 и IgG4 субклассов отсутствовали в обеих группах, а IgG1 составил 18,9 и 24,5% соответственно. У пациентов в стадии реконвалесценции противокоревой иммунный ответ был представлен всеми субклассами IgG и составил 26,9% — IgG1, 36,9% — IgG2, 29,1% — IgG3 и 7,1% — IgG4.

В сыворотках взрослых из групп 4, 5 и 6 преобладал специфический иммунный ответ субкласса IgG1, который составил 80,7; 69,8 и 41,3% от всего количества противокоревых IgG соответственно. Показатели содержания IgG3 субкласса в этих трех группах практически не различались — 15,1; 17,3 и 17,6% соответственно. Концентрация антител IgG4 субкласса, хотя и была незначительной (2,7; 4,1 и 7,7%) во всех группах, у переболевших ранее (группа 6) в 1,8 раза превышала среднее значение в группе здоровых привитых (группа 5). Существенные различия в концентрации специфических антител субкласса IgG2 были выявлены во всех трех группах взрослых: привитых больных (группа 4) — 1,5%, привитых здоровых (группа 5) — 8,8% и переболевших ранее (группа 6) — 33,4%. Разница между группами 5 и 6 оказалась статистически значимой ($p < 0,01$).

Для анализа динамики показателей содержания антител разных классов и субклассов в активной фазе заболевания по сравнению со стадией реконвалесценции были отобраны, независимо от возраста, 13 больных, у которых имелись парные сыворотки, полученные на 5 и 14 день после появления сыпи. Результаты анализа (рис. 2) показали, что количество специфических IgM-антител увеличилось незначительно. Противокоревые IgA снизились ($p < 0,05$), а концентрация IgG статистически значимо увеличилась ($p < 0,0001$). Прирост специфических IgG-антител осуществлялся как за счет IgG1-, так и за счет IgG3-субкласса. Но если на ранних сроках преобладали антитела субкласса IgG3, значимо превосходя показатель IgG1-субкласса ($p = 0,04$), то на позднем сроке преимущество явно осталось за антителами субкласса IgG1 ($p = 0,02$). Количество антител IgG1-субкласса за 10 дней, прошедших со дня первого обследования, увеличилось в 10 раз, а IgG3 — только в три раза. Эти различия также оказались высоко значимы для IgG1 ($p < 0,001$) и для IgG3 ($p < 0,01$). Антитела субклассов IgG2 и IgG4 у данных пациентов выявлены не были.

ТАБЛИЦА. СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ВИРУС КОРИ

№	Коревой статус	Средний возраст	IgM, ед. ОП	IgA, МЕ/л	IgG, МЕ/л	Авидность, %
Группа 1	Больные не привитые	До 1 года	3,3±0,044	4,009±0,647	0,435±0,087	10,15±0,615
Группа 2	Больные не привитые	28,3 года	3,2±0,061	9,862±0,671	0,926±0,089	11,42±0,739
Группа 3	Больные не привитые	27,5 лет	3,1±0,071	8,135±0,653	1,738±0,123	18,86±1,134
Группа 4	Больные привитые	30,7 лет	1,3±0,457	44,441±4,186	42,479±4,162	97,16±1,006
Группа 5	Здоровые привитые	33,6 лет	0	1,822±0,624	1,248±0,156	70,64±1,098
Группа 6	Здоровые переболевшие	45,4 года	0	4,423±0,821	2,923±0,137	96,31±1,136

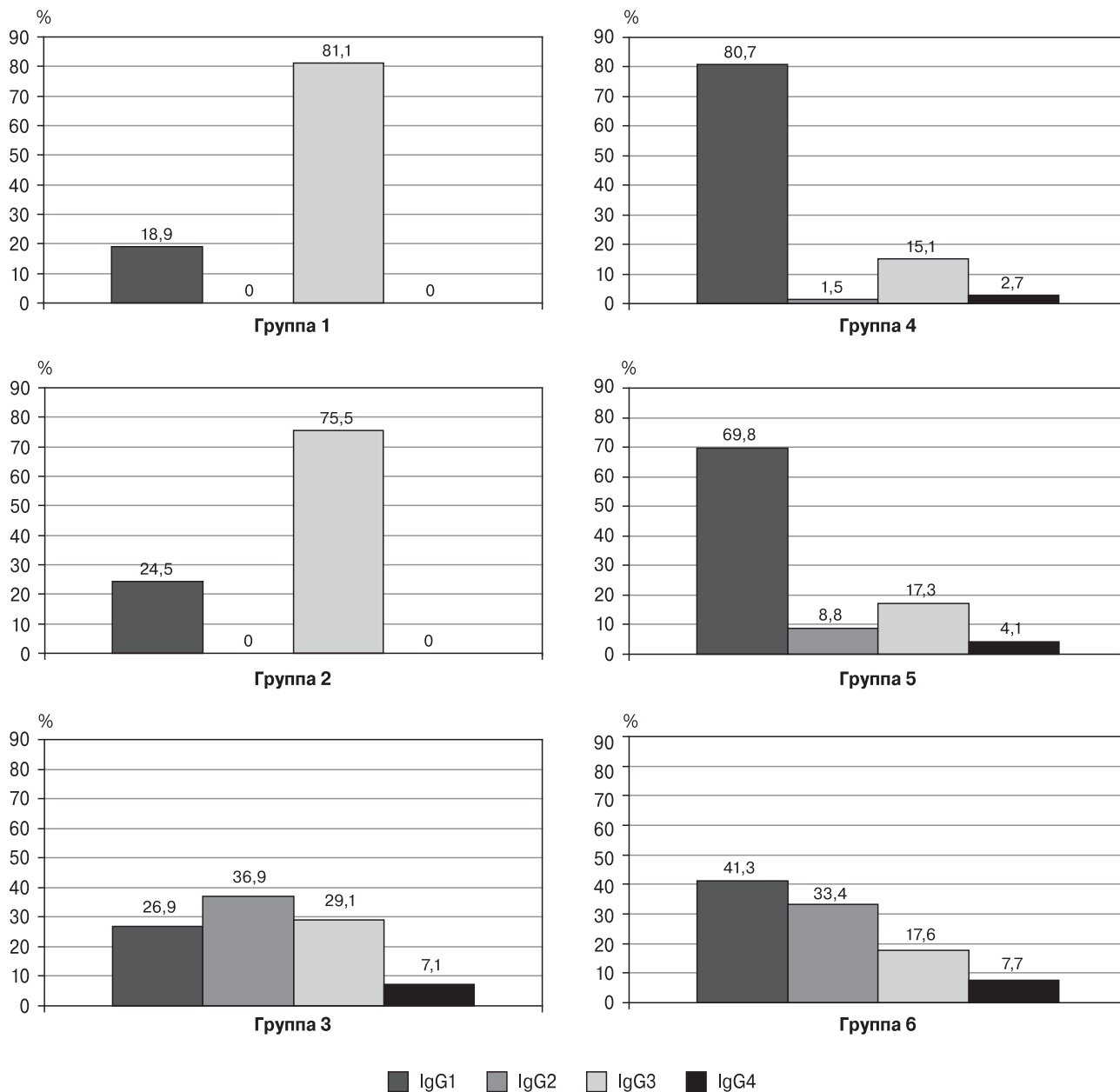


Рисунок 1. Спектр субклассов специфических IgG-антител

Примечание. По оси ординат — количество противокоревых антител в % от общего количества специфических IgG-антител.

Обсуждение

Проведенное исследование с очевидностью доказывает, что выделенные группы различаются как по количеству, так и по спектру классов и субклассов противокоревых антител. Очень важно, по нашему мнению, обратить внимание на активное участие специфических IgA-антител у самых маленьких пациентов, которые, как считалось ранее, вообще плохо вырабатывают этот класс антител. Тем не менее, IgA-антитела появляются быстро; их уровень очень высок в начале заболевания и постепенно снижается по мере выздоровления. Эти антите-

ла сохраняются многие годы после вакцинации или перенесенного заболевания, о чем говорит обнаружение противокоревых IgA-антител у здоровых доноров групп 5 и 6. Более того, были выявлены отдельные индивиды, у которых отсутствовали противокоревые IgG (формально их нужно было бы отнести в группу вторичных вакцинальных неудач), но имелся высокий (!) уровень специфических IgA-антител, и такой человек не заболел корью.

Характерно, что у пациентов группы 4, отвечающих на корь вторичным иммунным ответом, выявлены, хотя и в небольшом количестве, противокоревые антитела класса М. Это

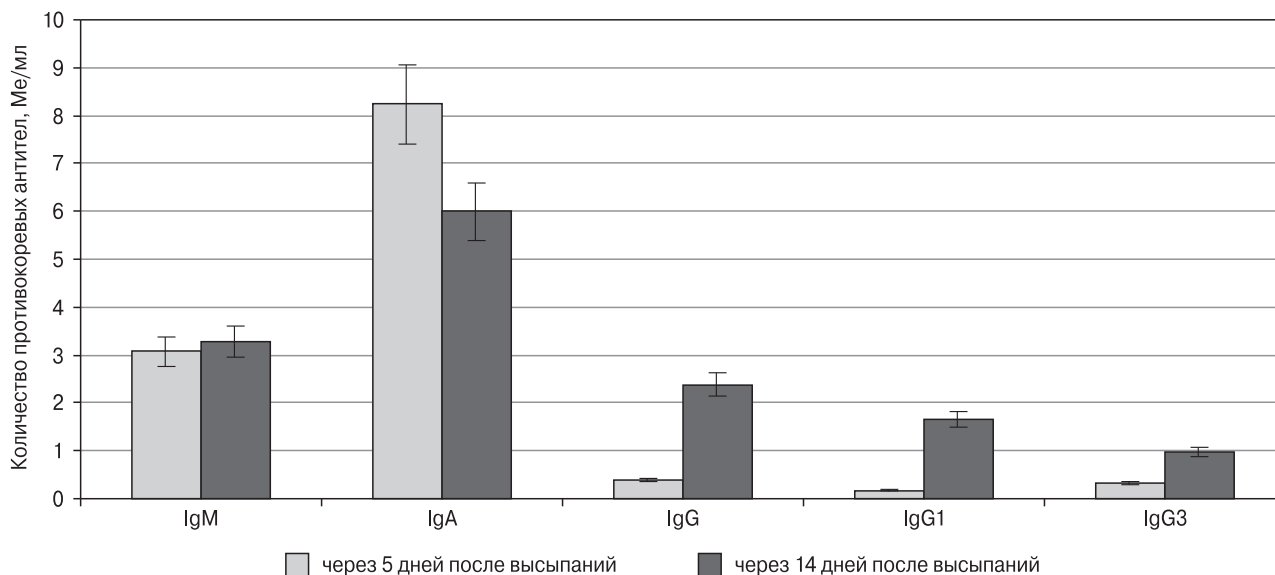


Рисунок 2. Специфический гуморальный иммунный ответ у не привитых больных корью

очень важно, ибо, вопреки расхожему мнению о том, что при вторичном иммунном ответе IgM-антитела не вырабатываются, современные представления не исключают участия специфических IgM-антител во вторичном иммунном ответе, хотя и в меньшем количестве, чем при первичном ответе [9]. При этом специфический IgA- и IgG-ответ у пациентов этой группы в десятки раз превосходил соответствующие показатели в группах пациентов, отвечающих по типу первичного иммунного ответа (группы 1, 2 и 3). Авидность антител

в группе 4 приближалась к 100%, и основным субклассом был IgG1, тогда как в группах 1, 2 и 3 авидность антител была низкой, а преобладающим субклассом, особенно в активной фазе заболевания, был IgG3. Различия в спектре субклассов специфических антител у пациентов, отвечающих первичным иммунным ответом (группа 2) и вторичным иммунным ответом (группа 4) оказались высоко значимы ($\chi^2 = 278,716$; $p << 0,0001$). Все эти показатели не оставляют никаких сомнений в том, что пациенты группы 4 действительно были

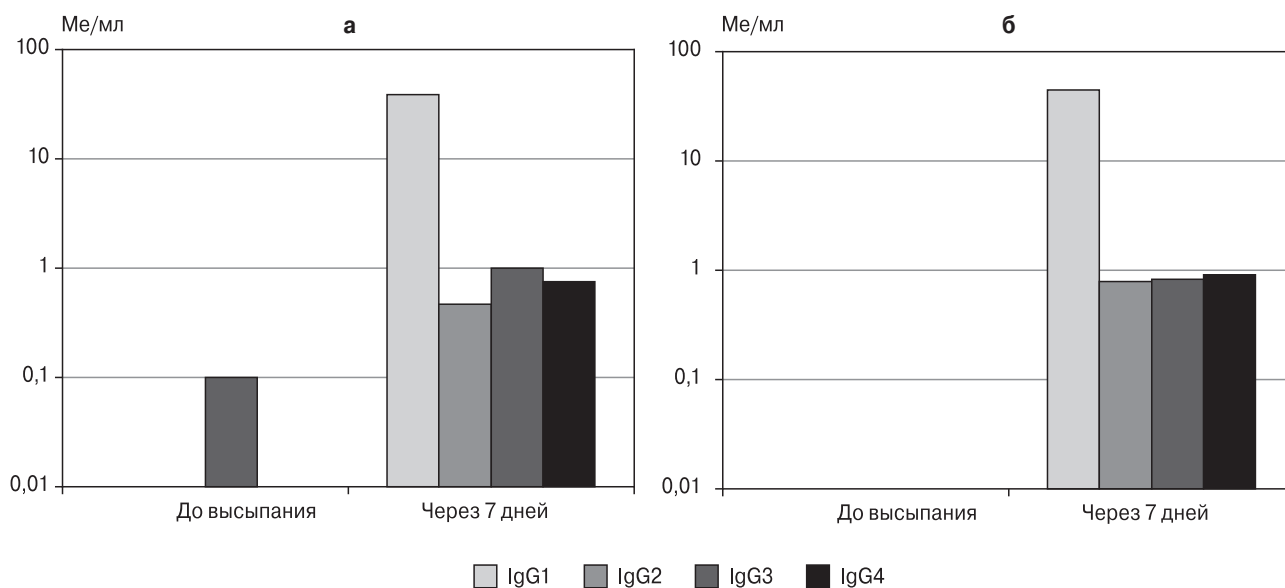


Рисунок 3. Распределение по субклассам IgG противокорьевого иммунного ответа у привитых больных корью до появления сыпи и через 7 дней после высыпаний

Примечания: а — результаты измерений в сыворотке крови пациента А, б — результаты измерений в сыворотке крови пациента Б; по оси ординат — количество противокоревых антител в Ме/мл (шкала геометрическая).

вакцинированы против кори в детстве и при контакте с вирусом кори ответили вторичным иммунным ответом. Почему же, в таком случае, имея высочайшие показатели противокоревых IgA и IgG-антител, эти люди, тем не менее, заболели корью? К сожалению, в нашем распоряжении оказались только две пары сывороток от таких пациентов, взятые до высыпания и через 7 дней после появления сыпи (рис. 3). У пациента Б (рис. 3б) в сыворотке, взятой до высыпания не было обнаружено никаких противокоревых антител, а у пациента А (рис. 3а) обнаруживались специфические IgG-антитела ниже протективного уровня (0,2 Ме/мл), они были представлены IgG3-субклассом. Через 7 дней после появления сыпи в сыворотках обоих пациентов был обнаружен высокий уровень специфических IgG-антител, представленный всеми четырьмя субклассами, с преимуществом IgG1. Для того чтобы объяснить полученные результаты, следует вспомнить, что гуморальное звено иммунологической памяти осуществляется за счет двух типов клеток. В первую очередь, это долгоживущие плазматические клетки, десятилетиями живущие в костном мозге и продуцирующие защитный уровень специфических антител, с другой стороны, существуют также долгоживущие В-клетки памяти [3]. В процессе жизни человек встречается все с новыми патогенами, и новые долгоживущие плазматические клетки приходят в костный мозг, вытесняя ранее поселившиеся там плазматические клетки. В результате, титр противокоревых, например, антител постепенно с годами снижается, и может настать такой момент, когда он снизится ниже защитного уровня. Такая ситуация называется вторичная вакцинальная неудача, но это неудача лишь отчасти. В этом случае, при контакте с коревым больным ничто не препятствует проникновению вируса в такой организм. Однако не стоит забывать о долгоживущих В-клетках памяти. До повторного контакта с антигеном они никак себя не проявляют, так как сами синтезировать антитела не могут, но при повторном контакте с антигеном, например, с вирусом кори, они способны быстро дифференциро-

ваться в новые плазматические клетки, дающие мощный антительный ответ. Не следует забывать, что этот процесс требует определенного времени, пусть даже значительно меньшего, чем индукция первичного иммунного ответа, а вирус кори уже внедрился в клетки такого организма и активно размножается. Конечно, быстрый и высокий прирост высокоavidных антител прерывает возможность вирусов выходить в жидкие среды организма и таким путем заражать новые клетки, но нужно помнить, что на поверхности зараженных клеток остались оболочки внедрившихся вирусов, содержащие, кроме всего прочего, и белок слияния (F-протеин). Этот белок способен осуществить слияние инфицированной и интактной клетки организма. Таким образом, вирус имеет возможность, пусть намного медленнее, чем при выходе в жидкие среды организма, но продолжать распространяться. Для остановки этого пути развития заболевания необходимо подключение специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, которые избирательно уничтожают зараженные клетки организма вместе со всеми, находящимися в них вирусами.

Из всего вышесказанного становится ясно, что лица, утратившие в процессе жизни защитный титр антител, могут заболеть корью при контакте с этой инфекцией, но болеют они чаще нетяжелыми и даже стертыми, атипичными формами [6], поскольку в организме вакцинированного сохраняются В- и Т-клетки памяти, способные быстро отреагировать и прервать заражение вирусом новых клеток организма. Титр специфических IgG, по которому и оценивается состояние вторичной вакцинальной неудачи, не является единственным защитным механизмом против коревой инфекции. Тогда как привитые, изначально не ответившие, по какой-то причине на вакцинацию (первичные вакцинальные неудачи), по-видимому, будут болеть корью тяжело. Их организм, скорее всего, имеет какие-то особенности, препятствующие формированию эффективного противокорьевого иммунитета. Например, выявлена связь некоторых гаплотипов HLA с выраженностью противокорьевого ответа [13].

Список литературы

1. Мамаева Т.А., Липская Г.Ю., Наумова М.А., Шульга С.В., Mulders M., Featherstone D.A., Завьялова Л.А., Чернышова Е.В., Замятина Е.П., Кузнецова Н.Н. Особенности лабораторной диагностики кори у больных с разным прививочным анамнезом // Вопр. вирусол. — 2012. — № 5. — С. 21–26.
2. Топтыгина А.П., Пухальский А.Л., Мамаева Т.А., Алешкин В.А. Спектр субклассов противокоревых иммуноглобулинов G у лиц, перенесших корь. // Бюл. эксперим. биологии. — 2004. — Т. 137, № 3. — С. 293–295.
3. Ярилин А.А. Иммунология. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. — С. 752.

Ссылки 4–19 см. в References (с. 250). See References for numbers 4–19 at p. 250.

PECULIARITIES OF SPECIFIC HUMORAL MEASLES IMMUNE RESPONSE**Toptygina A.P., Mamaeva T.A., Alioshkin V.A.***G.N. Gabrichevsky research institut for epidemiology and microbiology, Moscow, Russian Federation*

Abstract. The aim of study was to investigate peculiarities of specific immune responses in vaccinated and unvaccinated measles convalescents. Twelve infants with natural measles infection at 5–7th day after onset of rash (Group 1), 14 adults with natural measles infection at 5–7th day (Group 2), 13 adults with measles at 12–15th day after onset of rash (Group 3), and 15 measles patients previously vaccinated against measles (Group 4) were examined. Fifteen healthy adults had two-dose measles vaccination at 1 year and 6 years old (Group 5), and 17 healthy adults had measles many years ago (Group 6) were included in the study as a control groups. Specific IgM, IgA, IgG antibodies in serum, and their subclasses and avidity were tested by ELISA. High level of specific IgM and IgA-antibodies, and increasing of low-avidity IgG-antibodies, predominantly IgG3 subclass were typical for the humoral immune response in unvaccinated patients. On the contrary, lower level of IgM and the highest level of specific IgA and high-avidity IgG, predominantly IgG1 subclass characterized the group of previously vaccinated measles patients. The humoral immune response in vaccinated volunteers was characterized by lower level of specific IgA, IgG and avidity than in adults had measles in their childhood (group 6). The laboratory plays a critical role in case classification when rash and fever develop in persons who have possibly been exposed to measles. Waning of measles antibody, however, does not necessarily equate to waning immunity, because B-memory cells responses can increase of the antibody synthesis.

Key words: measles, specific humoral immune response, IgG subclasses.

Authors:

Toptygina A.P. ✉, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Cytokine, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology.

25212, Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str., 10.

Phone: (495) 452-18-01 (office); +7 916 389-66-04 (mobile). Fax: (495) 452-18-30.

E-mail: toptyginaanna@rambler.ru;

Mamaeva T.A., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow;

Alioshkin V.A., PhD, MD (Biology), Director, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow.

References

- Mamaeva T.A., Lipskaya G.Yu., Naumova M.A., Shul'ga S.V., Mulders M., Featherstone D.A., Zav'yalova L.A., Chernyshova E.V., Zamyatina E.P., Kuznetsova N.N. Osobennosti laboratornoy diagnostiki kori u bol'nykh s raznykh s raznykh privivochnym anamnezom [Characteristics of measles laboratory diagnostics in patients with different vaccination history]. *Voprosy virusologii — Problems of Virology*, 2012, no. 5, pp. 21–26.
- Toptygina A.P., Pukhal'skiy A.L., Mamaeva T.A., Aleshkin V.A. Spektr subclassov protivokorevykh immunoglobulinov G u lits, perenesshikh kor' [The spectrum of subclasses of measles immunoglobulin G in persons recovered from measles]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii — Bulletin of Experimental Biology*, 2004, vol. 137, no. 3, pp. 293–295.
- Yarilin A.A. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
- Anis E., Grotto I., Moerman L., Warshavsky B., Slater P.E., Lev B., Israeli A. Measles in a highly vaccinated society: the 2007–08 outbreak in Israel. *J. Infect.*, 2009, vol. 59, pp. 252–258.
- Bätzing-Feigenbaum J., Pruckner U., Beyer A., Sinn G., Dinter A., Mankertz A., Siedler A., Schubert A., Suckau M. Spotlight on measles 2010: preliminary report of an ongoing measles outbreak in a subpopulation with low vaccination coverage in Berlin, Germany, January–March 2010. *Euro Surveill.*, 2010, vol. 15, pp. 19527.
- Chen R.T., Markowitz L.E., Albrecht P., Stewart J.A., Mofenson L.M., Preblud S.R., Orenstein W.A. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J. Infect. Dis.*, 1990, vol. 162, pp. 1036–1042.
- Centers for Disease Control and Prevention. Multistate measles outbreak associated with an international youth sporting event — Pennsylvania, Michigan and Texas. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2008, vol. 57, pp. 169–173.
- Eaton L. Measles cases in England and Wales rise sharply in 2008. *BMJ*, 2009, vol. 338, pp. b533.
- Erdman D., Heath J.L., Watson J.C., Markowitz L.E., Bellini W. Immunoglobulin M antibody response to measles virus following primary and secondary vaccination and natural virus infection. *J. Med. Virol.*, 1993, vol. 41, pp. 44–48.
- Hickman C.J., Hyde T.B., Sowers S.B., Mercader S., McGrew M., Williams N.J., Beeler J.A., Audet S., Kiehl B., Nandy R., Tamin A., Bellini W.J. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 204, suppl. 1, pp. 549–558.
- Kasper S., Holzmann H., Aberle S.W., Wassermann-Neuhold M., Gschiel H., Feenstra O., Allerberger F., Schmid D. Measles outbreak in Styria, Austria, March–May 2009. *Euro Surveill.*, 2009, vol. 14, pp. 19347.
- Orenstein W.A., Strebel P.M., Papania M., Sutter R.W., Bellini W.J., Cochi S.L. Measles eradication: is it in our future? *Am. J. Public Health.*, 2000, vol. 90, pp. 1521–1525.

13. Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Vierkant R.A., Pankratz V.S., Poland G.A. HLA supertypes and immune responses to measles-mumps-rubella viral vaccine: findings and implications for vaccine design. *Vaccine*, 2007, vol. 25, pp. 3090–3100.
14. Parent du Châtelet I., Floret D., Antona D., Lévy-Bruhl D. Measles resurgence in France in 2008, a preliminary report. *Euro Surveill.*, 2009, vol. 14, pp. 19118.
15. Strebel P.M., Henaó-Restrepo A.M., Hoekstra E., Olive J.M., Papania M.J., Cochi S.L. Global measles elimination efforts: the significance of measles elimination in the United States. *J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 189 [suppl. 1], pp. 251–257.
16. Sugerman D.E., Barskey A.E., Delea M.G., Ortega-Sanchez I.R., Bi D., Ralston K.J., Rota P.A., Waters-Montijo K., Lebaron C.W. Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role of the internationally undervaccinated. *Pediatrics*, 2010, vol. 125, pp. 747–755.

Received 25.03.2013

Revision received 27.04.2013

Accepted 29.03.2013