

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА

Е.О. Контарова, Н.В. Юминова, Т.К. Борисова, В.В. Зверев

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Резюме. Вакцинопрофилактика эпидемического паротита в РФ проводится с 1981 г. Иммунизация населения позволила в более чем в 600 раз снизить заболеваемость по сравнению с довакцинальным периодом, облегчить течение болезни, ликвидировать смертность. Иммунизация населения России осуществляется отечественной моно- и дивакциной из штамма Л-3. Вакцинация и ревакцинация против эпидемического паротита безопасна и высоко эффективна.

Ключевые слова: эпидемический паротит, вирусология, вакцинопрофилактика, эффективность.

MODERN STATUS OF VACCINE PROPHYLAXIS OF MUMPS

Kontarova E.O., Juminova N.V., Borisova T.K., Zverev V.V.

Abstract. Vaccination against mumps is conducted in Russian Federation since 1981. This made it possible to decrease mumps incidence more than 600 times in compare with pre-vaccination period. Moreover disease became milder and mortality was eliminated. Population of Russia is immunized by locally-produced mono- and bivalent vaccines on the base of L3 strain. Vaccination and revaccination against mumps is safe and highly effective. (*Infekciâ i immunitet*, 2011, vol. 1, N 1, p. 77–80)

Key words: mumps, virology, vaccine prophylaxis, vaccine efficacy.

Эпидемический паротит — широко распространенное вирусное инфекционное заболевание. Хотя летальность при эпидемическом паротите (ЭП) невелика, его никак нельзя отнести к безобидной патологии или, как это часто бывало, называть «малой» инфекцией.

Хотя паротит считался детским заболеванием, известно, что эта болезнь поражала целые армии во время мобилизации. Кроме того, ЭП достаточно серьезное заболевание и по своим последствиям. Так, перенесенный в детстве ЭП может приводить к развитию панкреатита, а в последствии у ряда пациентов — и инсулинозависимого сахарного диабета, к женскому и мужскому бесплодию, глухоте и другим серьезным резидуальным последствиям [8]. При манифестных формах эпидемического паротита осложнения наблюдаются у лиц с более тяжелым течением болезни. Однако, иногда осложнения наблюдаются и при легких формах паротита, причем к моменту появления осложнений изменения в слюнных железах могут уже пройти.

В 25–30% случаев заражение восприимчивых лиц не ведет к развитию болезни вообще, при этом у них нет симптомов интоксикации и поражения слюнных желез, происходят только изменения в иммунной системе или репликация вируса и иммунологические изменения в организме.

В естественных условиях вирус ЭП патогенен только для людей, наблюдались единичные (с выделением вируса ЭП) заболевания собак, заразившихся от больных людей, а также лабораторное заражение обезьян, случаев дальнейшего распространения инфекции не отмечено. В последние годы достаточно успешно использовалось заражение вирусом ЭП морских свинок в переднюю камеру глаза [10, 12].

ЭП относится к управляемым инфекциям, и основным методом борьбы с ним служит вакцинация, признанная во всем мире наиболее мощным, безопасным, эффективным и экономичным методом борьбы с этой антропонозной вирусной инфекцией. Накопленные данные,

поступила в редакцию 11.11.2010
отправлена на доработку 15.11.2010
принята к печати 19.11.2010

© Контарова Е.О. и соавт., 2011

Адрес для переписки:

Контарова Елена Олеговна,
научный сотрудник лаборатории
детских вирусных инфекций
НИИ ВС им. И.И. Мечникова РАМН

115088, Москва, ул. 1-я Дубровка, 15,
НИИ ВС им. И.И. Мечникова РАМН.
Тел.: (495) 674-01-99.
E-mail: kontarova@mail.ru

как у нас, так и за рубежом, убедительно свидетельствуют, что риск реакций на современные паротитные и комбинированные (корь-паротит-краснуха) вакцины неизмеримо ниже, чем риск осложнений от ЭП инфекции. Современная эпидемиологическая ситуация, выполнение программы по вакцинопрофилактике и снижению заболеваемости ЭП (1 случай или менее на 100 тыс. населения) на территории РФ до 2010 года наглядно демонстрируют важность поддержания высокого уровня привитости, выработки правильной стратегии и тактики вакцинопрофилактики [6].

Вакцинопрофилактика ЭП в РФ проводится с 1981 года, и за это время привито более 120 млн человек. Иммунизация населения против ЭП позволила в более чем в 600 раз снизить заболеваемость по сравнению с довакцинальным периодом, облегчить течение болезни, ликвидировать смертность. В 2007 году в России ЭП заболело всего 1870 человек (1,31 на 100 тыс. населения). За 12 месяцев 2008 года заболеваемость снизилась почти на 40%, достигнув самого минимального показателя за все годы проведения активной иммунизации 1,08 на 100 тыс. населения [2, 9].

В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 30 млн случаев инфекционных заболеваний, а причиненный ими ущерб составляет более 30 млрд рублей. Доля эпидемического паротита в этой статистике год от года падает, и это стало возможным только благодаря серьезной профилактической работе, проводимой с помощью активной вакцинации населения живыми паротитной и ассоциированной паротитно-коровой вакцинами на основе штамма Ленинград-3 (Л-3).

Вирусная этиология эпидемического паротита установлена К. Johnson и R. Goodpasture в 1934 г. [17]. В последующие годы с развитием

техники культивирования вирусов, в частности, с введением в практику культур клеток, удалось более детально изучить свойства вируса ЭП. Этот вирус был отнесен к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Rubulavirus*. Вирус ЭП характеризуется линейным геномом, представленным минус-нитью РНК. Геном вируса ЭП — это несегментированная одноцепочная РНК отрицательной полярности длиной в 15 384 нуклеотида, константа седиментации РНК равна 50S. Вирус ЭП имеет плавучую плотность в градиенте сахарозы 1,18–1,25 г/см³. Геном вируса включает 7 генов. Время репликации вируса ЭП — 12–14 часов. Гены вируса распределены в следующем порядке от 3' к 5' концу: NP, G\N, P, M, F, SH, HN, L. Гены F и HN кодируют два поверхностных белка — гемагглютинин-нейраминидаза (HN) и белок слияния (F), которые отвечают за прикрепление и слияние вирусной оболочки с мембраной клетки. Кроме того, HN-белок обладает и нейраминидазной активностью, которая позволяет образующимся вирионам отделяться от клеточной поверхности, предотвращать агрегацию вирусных частиц. HN- и F-антитела обладают вируснейтрализующей активностью.

Другие 5 белков вируса ЭП расположены внутри вириона, и вирусспецифические антитела, образованные к ним, не обладают протективной активностью. Нуклеокапсидный NP-белок придает спиральную нуклеокапсидную структуру, контактируя с вновь синтезированной геномной РНК. РНК-транскриптазная активность приписывается как фосфопротеину (P), так и большому полимеразному белку (L). Показано, что матриксный (M) белок участвует в сборке вирусных частиц и в отпочковании вирионов от клеточной поверхности. Два неструктурных белка V и I кодируются Р-геном и являются продуктами синтеза транскрипции

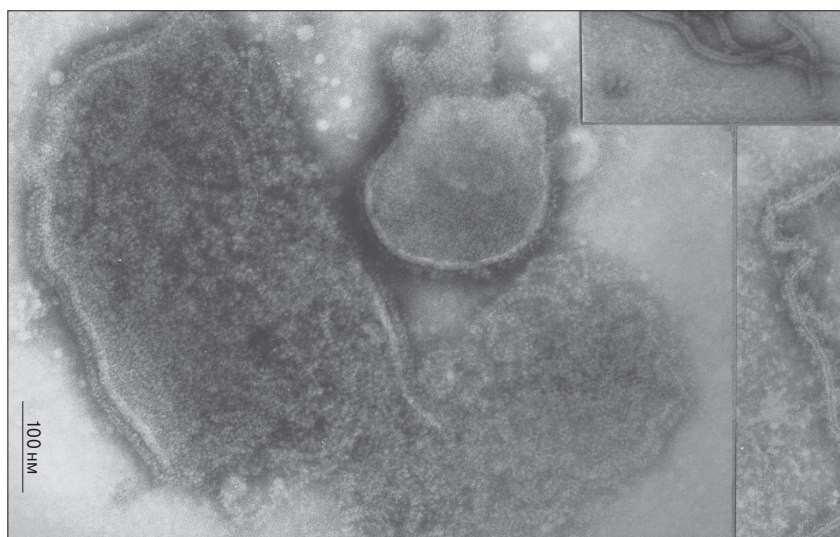


Рисунок. Электронная микрофотография вируса ЭП, x100 000

матричной РНК. V-белок ответственен за уход от интерферон-опосредованного противовирусного ответа, блокируя сигналы интерферона и ограничивая его выработку. Роль I-белка в репликации вируса пока неизвестна.

SH — трансмембранный белок, отвечающий, как и V-белок, за уход от противовирусного ответа хозяина, однако механизм ухода другой. SH-белок блокирует TNF α -опосредованный сигнал апоптоза.

Вирионы вируса эпидемического паротита в подавляющем большинстве представляют собой сферические и нитевидные структуры, их диаметр колеблется в диапазоне от 100 до 300 нм. Липидная оболочка обволакивает спиралевидную нуклеокапсидную структуру, состоящую из РНК и белка. На поверхности вириона вируса ЭП присутствуют два поверхностных гликопротеина (HN- и F-белки), частично включенных в липидную мембрану и, как в случае с вирусом кори, оба или один из белков контактируют с белком М, выстилающим липидную оболочку вируса изнутри. В свою очередь, М-белок контактирует с нуклеокапсидной спиралевидной структурой.

Вирус ЭП обладает гемагглютинирующей, нейраминидазной, гемолитической и симпластобразующей активностью. Культивирование вируса ЭП проводится на развивающихся куриных эмбрионах и культурах клеток (первичнотрипсинизированные и клетки перевиваемых линий). Вирусом ЭП заражают куриные эмбрионы в амниотическую или аллантоисную полость и инкубируют 5 дней при температуре 33–35°C. Вирус ЭП малоустойчив во внешней среде и полностью инактивируется при 55–60°C (в течение 20 минут), а также под действием ультрафиолетового облучения, 0,1% раствора формалина, 1,0% раствора лизола, спирта и эфира. При хранении в условиях –4°C инфекционность вируса ЭП снижается в течение нескольких дней, при –20°C — нескольких недель, а при –50... –70°C — в течение многих месяцев.

До начала массовой иммунизации против ЭП все дикие штаммы были не так генетически гомогенны (как у вируса кори) и существовали разные генетические линии. В отличие от вируса кори, где долгие годы, как вакцинные, так и дикие штаммы вируса относились к клайду А, а в случае вируса краснухи — к 1 и 2 клайдам, у вируса ЭП в разных странах циркулировали сразу несколько генотипов. Так, в США — генотип А, в Японии — генотип В, в Европе — Д, в бывшем СССР (1956 г.) был свой особый, нигде больше не встречавшийся, генотип (Ленинград-3, Ленинград-Загреб — 1970 г.). Проводимая в ряде крупных стран мира вакцинация (США, Европа, бывшей СССР и др.) ускорила эволюцию вируса. Это стало видно при изучении нуклеотидной последовательности SH-гена вируса ЭП, состоящего из 318 нуклеотидов. Так, в работах

L. Jin и др. показано, что на сегодняшний день в мире циркулирует 12 генотипов вируса ЭП [15, 16]. Это — А, Y\K, F, B, G, α , D, C, L, H и выделенный в особую группу Ленинград-3. Различия в нуклеотидных последовательностях у разных штаммов составляют от 6 до 19%. Такая вариабельность в нуклеотидной последовательности SH-гена различных диких штаммов вируса ЭП может быть использована для дифференциации эндемичных и завезенных штаммов, в случае учета поствакцинальных осложнений, таких как серозные менингиты и энцефалиты [1].

Для активной иммунизации против эпидемического паротита использовались как инактивированные, так и живые противопаротитные вакцины. Убитые вакцины готовились из разных материалов — ткани околушных слюнных желез зараженных обезьян, инактивированных формалином, из убитого ультра-фиолетовым облучением или формалином вируса ЭП, культивируемого на развивающихся куриных эмбрионах или культурах клеток. Хотя убитые вакцины оказались эффективными при иммунизации различных контингентов людей, они не нашли широкого практического применения [4, 10].

Первые успешные попытки создания живой паротитной вакцины были предприняты почти одновременно как в США, так и в СССР. Так, в СССР в 1954 году А.А. Смородинцевым и И.С. Клячко была разработана первая отечественная живая паротитная вакцина, приготовленная на развивающихся куриных эмбрионах из штамма «СК». Вакцина оказалась малореактогенной при внутрикожном введении, достаточно иммуногенной (сероконверсия до 90,0%), но по ряду технологических причин не нашла широкого применения в практике здравоохранения. В 1965 году акад. А.А. Смородинцевым и М.Н. Насибовым в Ленинградском НИИ им. Л. Пастера был получен вакцинный штамм Ленинград-3 (Л-3) [11, 14]. Этот вакцинный штамм вируса ЭП был выделен от больного человека и прошел 15 пассажей на культуре клеток почек морской свинки (ПМС), а затем, уже в 1977 году, в НИИ вирусных препаратов РАМН (ныне НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН) был дополнительно пропассирован на культуре клеток фибробластов эмбрионов японских перепелов (ФЭЯП) [7]. В настоящее время пассажная история разных серий посевного паротитного вируса насчитывает 15 ПМС + 6 ФЭЯП, а живой паротитной вакцины (ЖПВ), приготовленной в разные годы из разных посевных вирусов — 15 ПМС + 7 ФЭЯП.

Паротитная вакцина (моно-) и паротитный компонент новой отечественной ассоциированной паротитно-коревой вакцины (АПКВ) готовятся на уникальной культуре клеток, а именно — фибробластах эмбрионов

японских перепелов, использование которых исключило риск возникновения анафилактических реакций на куриный белок при развитии реакции гиперчувствительности немедленного типа [10, 11].

Массовая вакцинопрофилактика ЭП в Российской Федерации проводится с 1981 г. (до этого кратковременно массово вакцинировали детей с 1974 по 1977 годы), с 2001 года она осуществляется уже с помощью как моно- (ЖПВ), так и дивакцины (АПКВ). Национальным календарем профилактических прививок (с 1998 года) предусмотрено введение двух доз паротитной вакцины: первой дозы — в 12 месяцев, а второй — в 6 лет. Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям регламентировано введение паротитной вакцины людям, имевшим контакт в очагах паротитной инфекции, ранее не привитым и не болевшим. В настоящий момент прививочная доза вируса ЭП увеличена до не менее 20 000 ТЦД₅₀ в 0,5 мл иммунобиологического препарата. Используя паротитный штамм Л-3, МПБП ФГУП «НПО «Микроген» ежегодно производит свыше 5,5 млн доз моно- и дивакцины. За 27-летнюю историю вакцинопрофилактики ЭП Московским предприятием бактериальных препаратов было произведено более 120 млн доз ЖПВ и более 20 млн доз дивакцины (корь-паротит).

В свое время ЖПВ, кроме ее использования на территории СССР, экспортировалась в другие страны, а в настоящее время — во Вьетнам, Украину и Казахстан.

Живая моно- и дивакцина (ЖПВ и АПКВ) на основе штамма Л-3 обеспечивает сероконверсию у 92–95% привитых серонегативных детей и 92–99%-ную эпидемиологическую эффективность [3, 5].

В заключении необходимо отметить, что ревакцинация против ЭП отечественными препаратами взрослых безопасна и эффективна, и позволит сократить число серонегативных людей среди взрослого населения Российской Федерации.

В наступившем XXI столетии вакцинопрофилактика продолжает играть постоянно возрастающую роль в защите населения от инфекций, в том числе и эпидемического паротита, и выступает одним из основных средств достижения активного долголетия населения РФ.

Список литературы

- Голева О.В., Харит С.М., Черняева Т.В., Аксенов О.А., Davidkin I., Колышкин В.М. Вирусологическая характеристика серозных менингитов у детей, иммунизированных вакциной против эпидемического паротита // *Вопр. вирусол.* — 2004. — № 5. — С. 28–35.
- Зверев В.В., Юминова Н.В. Проблемы кори, ЭП и краснухи // *Вопр. вирусол.* — 2004. — № 3. — С. 24.
- Зверев В.В., Юминова Н.В. Эффективность вакцинации против кори и эпидемического паротита // *Вакцинация: информ. бюл.* — 2000. — № 5. — С. 6–7.
- Казанцев А.П. Эпидемический паротит. — Л., 1988. — 171 с.
- Капцова Т.И., Алексеева А.К., Гордиенко Н.М. Вакцинный штамм вируса эпидемического паротита Л-3 // *Вопр. вирусол.* — 1976. — № 6. — С. 674–685.
- Колышкин В.М. Состояние вакцинопрофилактики кори и ЭП в РФ на современном этапе // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2004. — № 5 (18). — С. 8–10.
- Насибов М.Н., Смородинцев А.А. Эпидемиологическая эффективность коревого и паротитного компонентов в условиях ассоциированной иммунизации детей // *Материалы Всесоюз. конф. по проблемам безопасности вирусных вакцин.* — М., 1968. — С. 52–54.
- Постовит В.А. Детские капельные инфекции у взрослых. — СПб.: Теза, 1997. — 124 с.
- Сухинин М.В. Сравнительная оценка моно- и ассоциированных вакцин против кори, ЭП и краснухи в рамках Национального календаря профилактических прививок: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 24 с.
- Юминова Н.В. Научные основы совершенствования вакцинопрофилактики кори и эпидемического паротита: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1998. — 44 с.
- Юминова Н.В. Современное состояние вакцинопрофилактики ЭП в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2002. — № 2. — С. 21–25.
- Юминова Н.В., Александер С.К., Ляшенко В.А., Сидоренко Е.С. Эффективность ревакцинации против ЭП и иммунологическая безопасность // *Вопр. вирусол.* — 2002. — № 3. — С. 44–45.
- Юминова Н.В., Колышкин В.М., Россошанская Н.В., Юминова Е.О. Многолетняя пострегистрационная оценка качества отечественных моно- и комбинированных вакцин из штамма Ленинград-3 // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2006. — № 6 (31). — С. 8–10.
- Calazka A.M. Mumps and mumps vaccine: global review // *Bull. World Health Organ.* — 1999. — Vol. 77. — P. 38–46.
- Jin L., Beard S., Hale A., Knowles W., Brown D.W. The genomic sequence of a contemporary wild-type mumps virus strain // *Virus. Res.* — 2000. — Vol. 70, N 1–2. — P. 75–83.
- Jin L., Brown D.W., Litton P.A., White J.M. Genetic diversity of mumps virus in oral fluid specimens: application to mumps epidemiological study // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 189, N 6. — P. 1001–1008.
- Jonson C.D., Goodpasture E.W. An investigation of the etiology of mumps // *J. Exp. Med.* — 1934. — Vol. 59. — P. 1–19.