

Популяционный иммунитет к гриппу у населения Свердловской области в эпидемический сезон 2018–2019 годов

И. А. Мальчиков, д.м.н., в.н.с., зав. лабораторией респираторных вирусных инфекций¹, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии²

А. В. Слободенюк, д.м.н., проф. кафедры эпидемиологии²

И. В. Вялых, к.в.н., в.н.с., зав. лабораторией трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита¹

А. Ю. Маркарян, к.б.н., с.н.с. лаборатории респираторных вирусных инфекций¹

Ю. В. Григорьева, к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии²

Ю. Ю. Бурцева, сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций¹

И. П. Мальчикова, врач клинической лабораторной диагностики³

¹Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

³ГБУЗ Свердловской области «Областная станция переливания крови», г. Екатеринбург

Population immunity for influenza in population of Sverdlovsk Region in epidemic season of 2018–2019

I. A. Malchikov, A. V. Slobodenyuk, I. V. Vyalykh, A. Yu. Markaran, Yu. V. Grigorieva, Yu. Yu. Burtseva, I. P. Malchikova

Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections of the State Research Centre of Virology and Biotechnology 'Vector', Ural State Medical University, Regional Blood Transfusion Station; Yekaterinburg, Russia

Резюме

Исследовали сыворотки крови доноров с целью выявления антител против циркулирующих вирусов гриппа. Содержание антител определяли в реакции торможения гемагглютинации с диагностикумами к вирусам гриппа A/California/07/09(H1N1)pdm09, A/HongKong/4801/14(H3N2) и B/Brisben/46/15. В донорских сыворотках крови, собранных в предэпидемический период 2018–2019 годов, иммунная прослойка людей с титрами антител в условно-защитных показателях была самой низкой к вирусу A(H3N2) – 50,0%, самой высокой – к гриппу B (85,4%). После окончания эпидемического сезона 2018–2019 годов иммунная прослойка к вирусу A(H1N1) pdm09 изменилась незначительно, что могло свидетельствовать о сохранении активности этого вируса в популяции взрослого населения; отмечены рост иммунной прослойки лиц с защитными титрами антител к вирусу A(H3N2) – 67,4% и ее снижение к вирусу гриппа B – 49,2%. Сравнение результатов лабораторных данных, проведенных в пред- и постэпидемический сезон выявило достоверные отличия в количестве лиц со средними титрами антител в отношении вирусов гриппа A(H3N2) и B ($p < 0,05$).

Ключевые слова: популяционный иммунитет, грипп, реакция торможения гемагглютинации, эпидемический сезон

Summary

Donor blood serum was tested to detect antibodies against circulating influenza viruses. The titer of specific antibodies was determined in the hemagglutination inhibition test (RTGA) against influenza viruses A/California/07/09(H1N1) pdm09, A/HongKong/4801/14(H3N2) and B/Brisben/46/15. In the pre-epidemic period 2018–2019, the immune layer of people with conditionally protective titers of antiviral antibodies was detected in terms of the lowest to A(H3N2) virus (50.0%), the highest to influenza B (85.4%). In the post-epidemic season of 2018–2019, the immune layer to influenza A(H1N1) pdm09 virus did not change significantly, which could indicate the preservation of the activity of this virus in the adult population; an increase in the immune layer of individuals with protective titers of antibodies to influenza A(H3N2) – 67.4% and a decrease in influenza B virus – 49.2%. A comparison of the results of laboratory data carried out in the pre- and post-epidemic seasons revealed significant differences in the number of people with average antibody titers against influenza A(H3N2) and B viruses ($p < 0.05$).

Key words: population immunity, influenza, hemagglutination inhibition test, epidemic season.

Введение

Популяционному иммунитету населения (ПИН) отводится основная роль в развитии и интенсивности эпидемий [3, 8, 9, 11]. Но до сих пор не ясно, каким изменениям подвергается ПИН после эпидемий, как он может повлиять на этиологию и интенсивность новых сезонных подъемов заболеваемости. Особенно эти взаимоотношения проявляются, когда

мы имеем дело с вирусом гриппа типа А, который обладает редкой способностью перестраивать свою антигенную структуру и вследствие этого усиливать свою патогенность и вирулентность. Это в свою очередь приводит к отсутствию должного защитного действия противовирусных антител при инфицировании новыми вариантами данного вируса [1, 2, 7, 10].

Помимо этого, низкий уровень популяционного иммунитета в течение длительного периода к ранее циркулировавшему антигенному варианту вируса гриппа может служить настоящим прогностическим признаком, указывающим на возможность эпидемической циркуляции близкого антигенного варианта вируса гриппа в будущем.

Таблица
Количество образцов сывороток крови доноров, серопозитивных к циркулирующим штаммам вирусов гриппа А и В

Эпидемиологический сезон	Количество сывороток	Серотип антигена в РТГА	Процент серопозитивных	CAT	CAT, log ₂	СГА	Р
Осень 2018 г.	192	A(H1N1)	58,3	1 : 107,9	6,7	1 : 29,3	
		A(H3N2)	50,0	1 : 82,3	6,3	1 : 28,9	
		В	85,4	1 : 131,6	7,0	1 : 29,7	
Весна 2019 г.	172	A(H1N1)	53,4	1 : 98,1	6,6	1 : 29,2	0,840
		A(H3N2)	67,4	1 : 123,4	6,9	1 : 29,6	0,035
		В	49,2	1 : 75,8	6,2	1 : 28,8	0,023

Примечание: CAT – средние арифметические титры антител; log₂ CAT – значение титров антител в log₂; СГА – средняя геометрическая титров антител в абсолютных цифрах; р – достоверные отличия между партиями сывороток двух эпидсезонов (р < 0,05).

Цель исследования: изучение состояния популяционного иммунитета к различным серотипам вирусов гриппа и взаимосвязи циркулирующих штаммов с формированием иммунной прослойки.

Материалы и методы

Исследованы образцы сыворотки крови, полученные от условно-здорового взрослого населения г. Екатеринбурга и Свердловской области, сдающего кровь в качестве доноров в ГБУЗ СО «Областная станция переливания крови». В исследование включены лица в возрасте от 18 до 60 лет. Соотношение мужчин и женщин в каждой группе составило 1 : 1,3 – 1 : 1,0. Всего исследовано 364 образца сывороток крови, отобранных методом случайной выборки. Пробы были собраны в пред- и постэпидемиологический сезон 2018–2019 годов партиями по 172–192 сывороток. От всех пациентов получено информированное согласие на проведение данных исследований. Антитела к вирусам гриппа определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с использованием гриппозных диагностикумов (ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов», г. Санкт-Петербург) к актуальным штаммам вирусов гриппа A/California/07/09(H1N1)pdm09, A/HongKong/4801/14(H3N2) и B/Brisben/46/15. Постановку РТГА проводили по стандартному протоколу. Считали, что защитный титр антител в сыворотках крови, разведенных 1 к 10, был равен 1 к 40 и выше [4, 11].

Для установления этиологии респираторных вирусных инфекций и определения их эпидемиологической значимости в циркуляции среди населения во время эпидсезонов 2017–2018 и 2018–2019 годов у заболевших респираторными инфекциями были исследованы биологические материалы (104–120 проб назофарингеальных смывов) в ПЦР.

Экстракция вирусной РНК и проведение реакции обратной транскрипции. Вирусную РНК выделяли из 100 мкл первичного материала с использованием коммерческого набора реагентов «РИБО-преп». Синтез кДНК проводили с использованием набора реагентов «Реверта-Л», ПЦР – с помощью коммерческих наборов реагентов для амплификации и идентификации к ДНК вируса гриппа «АмплиСенс influenza virus A/B-FL» (вирусы гриппа типов А и В), «АмплиСенс Influenza virus A-тип-FL» (вирусы гриппа А[H1N1] и А[H3N2]), «АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-FL» (пандемический вариант вируса гриппа А/H1N1pdm09), «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (hRSv, hMpv, hAdv, hBov, hRv, hPiv 1, 2, 3, 4, hCov) (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», г. Москва). Для амплификации использовали прибор RotorGene 6000 (Corbett Research, Австралия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью стандартной программы EXCEL и программы статистической

обработки данных Statistica 6.0. Для подсчета результатов исследования ПИН использовали стандартные статистические методы, применяемые при эпидемиологическом анализе (определение достоверности между выборкой групп, расчет арифметических титров антител). Значение р < 0,05 считали статистически значимым [5, 6].

Результаты и обсуждение

В сыворотках крови, собранных осенью 2018 года, обнаружено наличие противогриппозных антител в титре 1 : 40 и выше к штамму вируса гриппа A/California/07/09(H1N1)pdm09 у 58,3 % обследованных, средние арифметические титры антител (CAT) составили 1 : 107,9 (log₂ 6,7). К штамму вируса гриппа A/HongKong/4801/14(H3N2) было выявлено 50,0 % серопозитивных, CAT – 1 : 82,3 (log₂ 6,3). К штамму вируса гриппа B/Brisben/46/15 таких лиц насчитывалось 85,4 %, CAT – 1 : 131,6 (log₂ 6,0).

Среди сывороток, собранных весной 2019 года, количество серопозитивных лиц к штамму вируса A/California/07/09(H1N1)pdm09 изменилось незначительно – 53,4 %, CAT составили 1 : 98,1 (log₂ 6,6). К вирусу гриппа A/Гонконг/4801/14(H3N2) число серопозитивных лиц повысилось до 67,4 %, СГА составили 1 : 123,4 (log₂ 6,9) (р < 0,05). К вирусу гриппа B/Brisben/46/15 число лиц с защитными титрами антител снизилось до 49,2 % (СГА – 1 : 75,8 (log₂ 6,2) (р < 0,05).

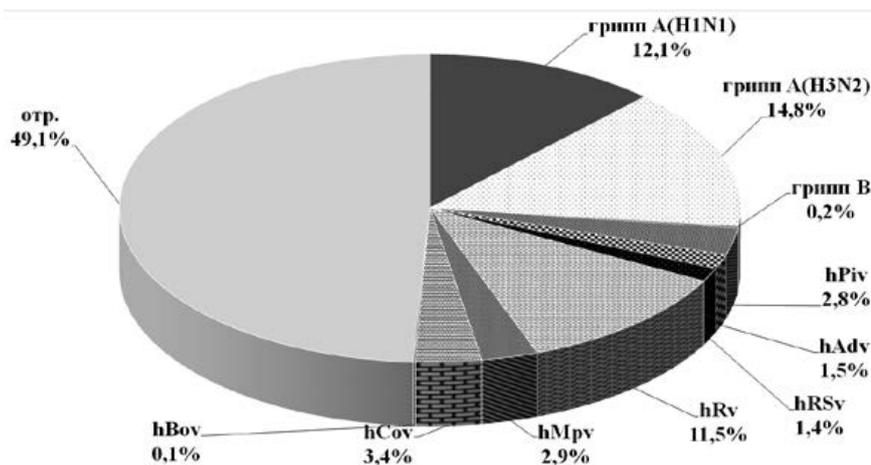


Рисунок. Этиологическая структура ОРВИ в эпидсезон 2018–2019 года (в экстенсивных показателях). Примечание: А(H1N1) – вирус гриппа А(H1N1)pdm9, А(H3N2) – вирус гриппа А/HongKong/4801/14, грипп В – грипп В/Brisben/46/15, hAdv – аденовирусы; hRv – риновирусы; hMpV – метапневмовирусы, hPiv – вирусы парагриппа, hRSv – РС-вирус, hBov – бокаловидные вирусы, hCov – коронавирусы, отр. – вирусы не выявлены.

Результаты исследований, полученные в РТГА с циркулирующими штаммами вирусов, представлены в табл.

Анализ данных свидетельствует, что среди образцов сывороток крови, взятых осенью 2018 года до начала эпидсезона, с содержанием антител в защитных титрах, к вирусу А/HongKong/4801/14 (H3N2) было меньше всего – 50,0%, к В/Brisben/46/15 больше – 85,4%. В конце эпидсезона (весной 2019 года) отмечено увеличение числа серопозитивных к вирусу гриппа А(H3N2) и уменьшение к вирусу гриппа В – 49,2%.

В осенний предэпидемический период 2019–2020 годов популяционный иммунитет населения г. Екатеринбурга к вирусу гриппа В/Brisben/46/15 находился на уровне, при котором возможен риск эпидемического распространения данного вируса. Доминирование вирусов гриппа А(H1N1) и А(H3N2) в эпидсезоне 2019–2020 годов менее вероятно из-за относительно высокой доли к ним серопозитивных лиц. В отличие от этих вирусов, иммунная прослойка населения в отношении серотипа вируса гриппа В будет недостаточной для предотвращения развития эпидемии. Снижение активности циркуляции этого вируса до указанного уровня

свидетельствует о возможной активной циркуляции его в будущем.

Для оценки взаимосвязи между иммунной прослойкой и циркуляцией респираторных вирусов были выполнены лабораторные исследования, результаты которых показали, что в эпидсезон 2018–2019 годов этиологической причиной заболеваемости ОРВИ в 12,1% случаев считали вирус гриппа типа А(H1N1), в 14,8% – гриппа А(H3N2), а на долю вируса гриппа В приходилось всего 0,2% (см. рис.).

Исследования подтвердили, что интенсивность развития эпидемий зависит от напряженности популяционного иммунитета. Количество серопозитивных лиц к вирусу гриппа В в послепандемический период (2018–2019 годы) было минимальным (49,2%), и поэтому циркуляция этого вируса среди заболевших, по данным ПЦР, находилась в долях процента (0,2%). Исследования в отношении вирусов гриппа серотипов А(H1N1) и А(H3N2) не дали однозначных результатов. Количество серопозитивных лиц к вирусу гриппа А(H1N1) изменилось незначительно и составило 53,4% с долей заболевших 12,1%, соответственно в отношении вируса гриппа А(H3N2) произошло увеличение иммунной прослойки

населения до 67,4% и увеличение доли выявления ДНК в ПЦР до 14,8%.

Выводы

Таким образом, иммунная прослойка населения к циркулирующим вирусам гриппа А и В находилась во взаимосвязи с активностью эпидемического процесса, что позволяет использовать результаты исследований в целях прогнозирования эпидемической ситуации в предстоящем эпидсезоне.

Список литературы

1. Ерошкин М. Ю., Даниленко Д. М., Коновалова Н. И., Прокопец А. В. и др. Выделение и антигенная характеристика вирусов гриппа, циркулировавших в России в эпидемические сезоны 2009–2011 гг. В кн.: Грипп: эпидемиология, профилактика и лечение. Сборник статей. СПб.; 2011. С. 37–41.
2. Коншина О. С., Соминина А. А., Смородинова Е. А., Столяров К. А., Никоноров И. Ю. Результаты многолетнего изучения популяционного иммунитета к вирусам гриппа А(H1N1) pdm09, А(H3N2) у взрослого населения России // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7. № 1. С. 27–33.
3. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Колобухина Л. В., Федякина И. Т. и др. Вирусологические, эпидемиологические, клинические, молекулярно-генетические особенности эпидемии гриппа 2015–2016 гг.: доминирование вируса гриппа А(H1N1) pdm09 в России и странах Северного полушария. Вопросы вирусологии. 2016. 61. № 4. С. 159–166.
4. Методические указания «Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа» МУ 3.3.2.1758–03, утверждены 28 сентября 2003 г.
5. Методические указания «Профилактика инфекционных болезней» МУ 3.1.2943–11, утверждены 15 июля 2011 г.
6. Brugh M. Jr. A simple method for recording and analyzing serological data // Avian Dis. 1978 Apr–Jun; 22 (2). P. 362–365.
7. Delangue J., Salez N., Ninove L., Kieffer A., Zandotti C., Seston M., Lina B., Nougairede A., Charrel R., Flahault A., de Lamballerie X. Serological study of the 2009 pandemic due to influenza A H1N1 in the metropolitan French population // Clin Microbiol Infect. 2012 Feb; 18 (2). P. 177–183.
8. Koopmans M., de Bruin E., Godeke G. J., Friesema I., van Gageldonk R., Schipper M., Meijer A., van Binnendijk R., Rimmelzwaan G. F., de Jong M. D., Buisman A., van Beek J., van de Vijver D., Reimerink. Profiling of humoral immune responses to influenza viruses by using protein microarray // J. Clin. Microbiol. Infect. 2012. Aug; 18 (8). P. 797–807.
9. Kumagai T., Nakayama T., Okuno Y., Kase T., et al. Humoral immune response to influenza A(H1N1) pdm2009 in patients with natural infection and in vaccine recipients in the 2009 pandemic // Viral Immunol. 2014. Oct; 27 (8). P. 368–374.
10. Korsun N., Angelova S., Gregory V., Daniels E., mGeorgieva I., McCauley J. Antigenic and genetic characterization of influenza viruses circulating in Bulgaria during the 2015/16 season // Infection, genetics and evolution. 2017 (49). P. 241–250.
11. World Health Organization surveillance network: manual for the laboratory diagnoses and virological surveillance of influenza. Geneva, WHO, 2011. P. 59–62.

