



КОРЬ

**Агафонов А.П.,
Игнатъев Г.М.,
Пьянков С.А.,
Лосев М.В.**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

О ВОЗБУДИТЕЛЕ

КЛИНИКА

ДИАГНОСТИКА

ПРОФИЛАКТИКА

ОБ АВТОРАХ:

АГАФОНОВ АЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ

к.б.н., ст. н. сотрудник,
заведующий лабораторией музея патогенных вирусов
ФГУП Государственный Научный Центр вирусологии
и биотехнологии «Вектор» (Кольцово, Новосибирская область)
Министерство здравоохранения и социального развития

ИГНАТЬЕВ ГЕОРГИЙ МИХАЙЛОВИЧ

д.м.н., профессор,
заведующий лабораторией иммунологической безопасности
ФГУП Государственный Научный Центр вирусологии и биотехнологии
«Вектор» (Кольцово, Новосибирская область)
Министерство здравоохранения и социального развития

ПЬЯНКОВ СТЕПАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

ведущий специалист отдела разработок иммуноферментных тест-систем
ЗАО «Медико-биологический Союз» (г. Новосибирск)

ЛОСЕВ МИХАИЛ ВИКТОРОВИЧ

руководитель проекта разработки средств лабораторной диагностики
острых вирусных инфекций, директор ЗАО «Медико-биологический Союз»
(г. Новосибирск)

КОРЬ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗБУДИТЕЛЕ КЛИНИКА ДИАГНОСТИКА ПРОФИЛАКТИКА

Агафонов А.П., Игнатьев Г.М., Пьянков С.А., Лосев М.В.

"Извечной и зловещей мечтой вирусов является абсолютное мировое господство, и, как ни ужасны методы, коими они в настоящее время пользуются, им нельзя отказать в настойчивости, изобретательности и способности к самопожертвованию во имя великой цели."

А. и Б. Стругацкие

Знание рецепта еще не означает, что лекарство подействует.

Тяжелую болезнь в начале легче вылечить, но трудно распознать. Когда же она усиливается, ее легче распознать, но уже труднее вылечить.

Никколо Макиавелли



Содержание

	Страница
Введение	4
Классификация	5
Структурно-функциональные свойства вируса кори	6
Заболеваемость корью	10
Клиническая картина заболевания корью	14
Лечение	15
Осложнения	16
Дифференциальная диагностика заболевания	18
А. Сравнительная характеристика детских инфекций	18
Б. Дифференциальная диагностика кори по характеру сыпи	19
В. Дифференциальная диагностика кори и краснухи	19
Лабораторная диагностика кори	21
Вакцины	24
Генотипирование	30
ВОЗ Руководящие принципы для организации мероприятий при вспышках кори	34
Литература	37

Введение

Корь — острое, высококонтагиозное, антропонозное вирусное заболевание, распространяющееся воздушно-капельным путем и проявляющееся общей интоксикацией, характерной макуло-папулезной сыпью на коже, катаром верхних дыхательных путей и конъюнктив.

Abu Vesr - арабский врач, известный как Rhazes из Багдада, называл заболевание корь как hasbah ("извержение" в переводе с арабского языка) и считал его разновидностью оспы. По свидетельству Rhazes из Багдада об эпидемиях кори сообщается, начиная с VI века. В Европейской литературе заболевание получило название "morbilli", в отличие от - il morbo —чума.

Sanvages в 1763 определил morbilli как корь, но назвал болезнь gubeola, положив начало путанице в определениях двух заболеваний, корь и краснуха, которую можно наблюдать в иногда встречающемся названии «**коревая краснуха**».

Заболевание: **КОРЬ**

Этиологический агент-
вирус кори

Семейство

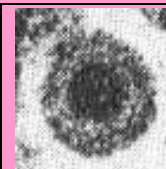
Paramyxoviridae



Заболевание: **КРАСНУХА**

Этиологический агент- **вирус краснухи**

Семейство **Togaviridae**



В средние века корь была завезена из Европы в Америку, став одним из наиболее распространенных и повсеместно встречающихся инфекционных заболеваний в мире. История эпидемиологии сохранила многочисленные примеры коревых эпидемий, поражающих своим размахом и последствиями. П. Панум в 1846 г. наблюдал эпидемию кори на Фаррерских островах после ее отсутствия на острове в течение 65 лет: из 7782 жителей заболело 6000 человек. Не заболели только те, кто перенес корь в предыдущую эпидемию в 1781 году. Гланвилл Корней описал эпидемию на островах Фиджи в 1875 г., во время которой погибло около 20 тыс. человек, что составляло 20 - 25% населения. Аналогичные массовые заболевания корью отмечались и в других странах. Так, после почти полувекового эпидемиологического благополучия в 1901 г. зарегистрирована эпидемия кори на Колыме.

До сих пор в ряде стран корь стоит на первом месте в общей инфекционной заболеваемости населения. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется до **30 млн случаев заболевания корью**, из которых более **500 000 заканчивается летальным исходом (873 000 летальных исходов зарегистрировано в 1999г., 530 000 – в 2003 г.)** [A1].

Открытие принципа активной иммунизации дало человечеству чрезвычайно сильное оружие борьбы с инфекционными болезнями, включая и болезни вирусной этиологии. После того, как в 1963 г. в США, а затем и в других странах (в бывшем СССР в 1967 г.) стала проводиться массовая вакцинация, заболеваемость корью резко сократилась, была практически ликвидирована смертность.

Многолетний опыт подавления эпидемического процесса кори с помощью специфической профилактики и эпидемического надзора позволил в РФ снизить уровень

заболеваемости в 650 раз по сравнению с довакцинальным периодом и довести этот уровень до менее чем 4 случаев на 100 000 населения [А 2]. Преобладающими в РФ стали территории с низким уровнем заболеваемости (менее 3,0 на 100 тыс. населения).

Следует отметить смещение заболеваемости корью в странах, в которых проводится массовая вакцинация населения в сторону детей старшего возраста и подростков. При вспышке заболевания кори в Италии в 2002 году основной процент заболевших пришелся на возраст 10-14 лет [А 4], при вспышке заболевания на Маршалловых островах в 2003 году средний возраст заболевших был 12 лет, а 74 % заболевших было моложе 20 лет [А 5]. Начало многих вспышек в различных странах также связывают с этим возрастом: именно у лиц возраста 14-20 лет регистрируются первые случаи заболевания корью, затем начинают болеть лица других возрастов. [А 6, А 7]. В России в первой половине 90-х годов на долю детей в возрасте до 14 лет приходилось свыше 70% общего числа больных корью, сейчас эта цифра не превышает отметки 40-50%. «Повзросление» заболевания, по-видимому, связано с увеличением доли лиц с низким титром специфических антител к вирусу кори у этой возрастной группы.

Классификация

Вирусная этиология коревой инфекции была установлена в 1911 году в работах Anderson и Goldberger, а этиологический агент заболевания – вирус кори - впервые был выделен учеными Enders J.F. и Peebles T.C. в 1954 от больного David Edmonston [А3].

Вирус кори - это оболочечный вирус с негативным одноцепочечным РНК геномом, относится к роду *Morbillivirus* семейства *Paramyxoviridae* [А8].

В род *Morbillivirus* входят также вирус чумы плотоядных, вирусы чумы крупного и мелкого рогатого скота, вирус чумы грызунов, вирус чумы тюленей, вирус чумы китовых, морбилливирус белых и полосатых дельфинов, морбилливирус лошадей (см. Таблицу 1). Вирусы семейства *Paramyxoviridae* характеризуются линейным геномом, представленным минус-цепью РНК. Эта группа вирусов обладает особым сродством к мукополисахаридам и гликопротеинам, в частности, к клеточным рецепторам, содержащим сиаловую кислоту. В отличие от ортомиксовирусов, местом синтеза РНК парамиксовирусов в клетке является цитоплазма, а для инициации транскрипции у них нет необходимости в затравке. Парамиксовирусы характеризуются отсутствием генетической рекомбинации и низкой скоростью эволюции. Частота мутаций при репликации вируса составляет 9×10^{-5} на основание за 1 цикл репликации [А9].

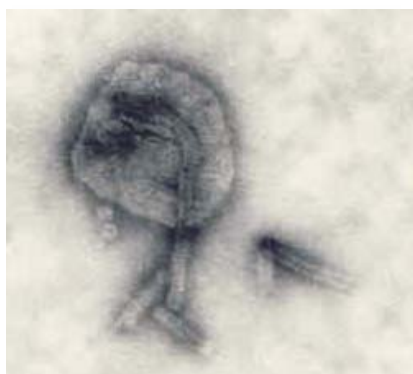
Таблица 1. Примеры представителей семейства *Парамиксовирусов*

Семейство <i>Парамиксовирусов</i>	
<p><u>Подсемейство <i>Парамиксовирусов</i></u></p> <p style="text-align: center;">Род <i>Респировирусов</i></p> <p>Вирус Сендай (вирус мышинного парагриппа тип 1) Вирус парагриппа человека тип 1 и 3 (hPIV1/3) Вирус бычьего парагриппа тип 3 (bPIV3)</p> <p style="text-align: center;">Род <i>Рубулавирусов</i></p> <p>Обезьяний вирус 5 Вирус паротита Вирус болезни Ньюкасла (NDV) Вирус парагриппа человека типы 2, 4a и 4b (hPIV2/4a/4b)</p> <p style="text-align: center;">Род <i>Морбилливирусов</i></p> <p>Вирус кори Морбилливирус дельфинов Вирус чумы плотоядных Вирус чумы мелких жвачных животных</p>	<p>Вирус чумы тюленьей Вирус чумы крупного рогатого скота</p> <p><u>Подсемейство <i>Пневмовирусов</i></u></p> <p style="text-align: center;">Род <i>Пневмовирусов</i></p> <p>Респираторно-синцитиальный вирус человека (hRSV) Бычий респираторно-синцитиальный вирус (bRSV) Вирус пневмонии мышей</p> <p style="text-align: center;">Род <i>Метапневмовирусов</i></p> <p>Птичий пневмовирус Метапневмовирус человека</p> <p><u>Неклассифицированные <i>Парамиксовирусы</i></u></p> <p>Парамиксовирус тупайи Вирус Хендра Вирус Нипах</p>

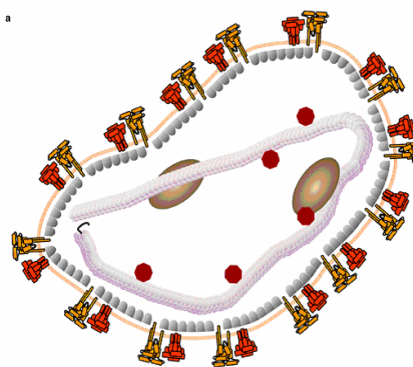
Структурно-функциональные свойства вируса кори

Частицы вируса кори плеiomорфны, имеют округлую форму, мембранную оболочку и спиральный нуклеокапсид (диаметр – от 150 до 350 нм) (см. Рис. 1). Вирус обладает гемагглютинирующей и гемолизирующей активностью. Гемолизирует и агглютинирует эритроциты обезьян, но, в отличие от других парамиксовирусов, не агглютинирует эритроцитов кур, морских свинок, мышей.

Рис. 1. Вирioны вируса кори (**А**–негативное контрастирование, электронная фотография, получена в ГНЦ ВБ «Вектор», **Б**–схематическое изображение вириона – расшифровка приведена в таблице 3).



А

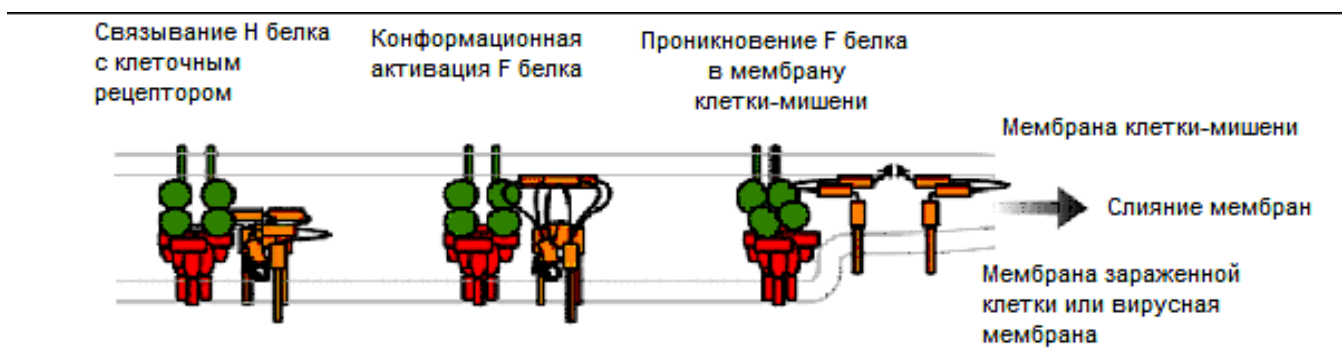


Б

При размножении вирус кори вызывает образование многоядерных гигантских клеток-симпластов и эозинофильных включений. Многоядерные клетки образуются путем слияния мембран близлежащих клеток.

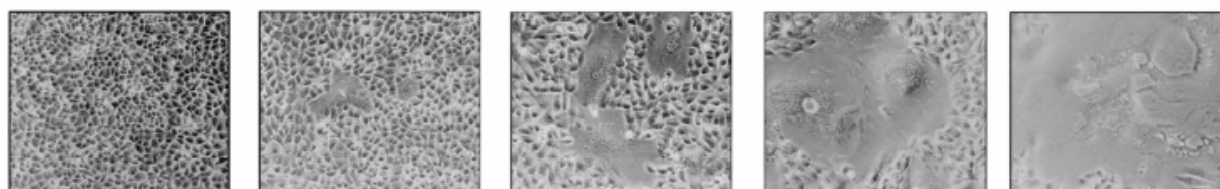
Предполагаемый механизм процесса показан на рис. 2.

Рис.2. Схема предполагаемого механизма слияния клеточных мембран при коревой вирусной инфекции (по <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/txt001sswau.htm>, S.Schneider-Schaulies and V.ter Meulen).



Наблюдаемый под микроскопом процесс слияния клеток при размножении вируса и образование многоядерных гигантских клеток-симпластов показан на рис. 3.

Рис.3. Образование многоядерных гигантских клеток-симпластов, **А**–увеличение 200[A10], **Б**–увеличение 500 (1 и 2) и 700 (3) [фотография получена в ГНЦ ВБ «Вектор»].



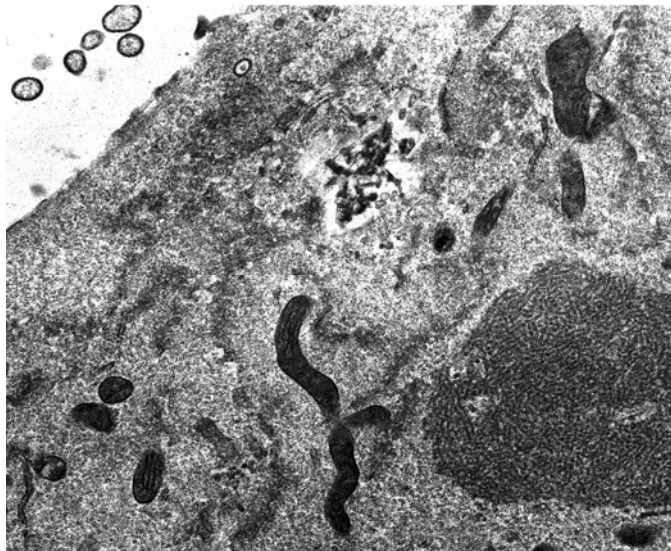
А



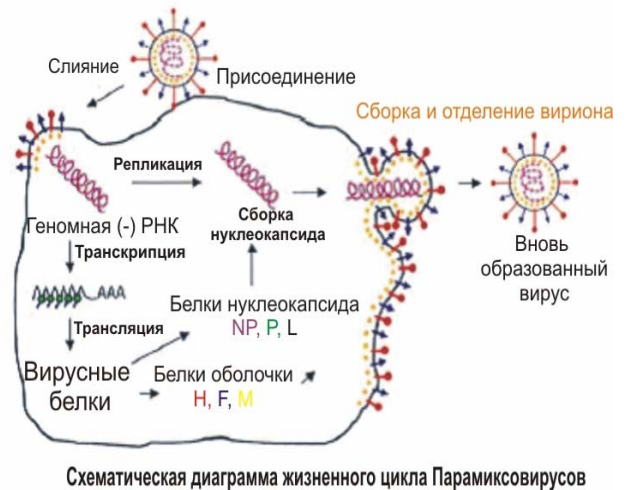
Б

Формирование дочернего вируса кори происходит путем «почкования» на поверхности зараженных клеток. На рис. 4 (А) показана клетка культуры Vero, репродуцирующая вирус кори. В правом нижнем углу клетки находится скопление нуклеокапсидов (комплекс РНК вируса с белком нуклеопротеином). В левом верхнем углу находятся отпочковывавшиеся вирусные частицы.

Рис. 4. А–Клетка культуры Vero, зараженная вирусом кори (ув. 8000, фотография получена в ГНЦ ВБ «Вектор»), **Б**–схема репродукции вируса [A11].



А



Схематическая диаграмма жизненного цикла Парамиксовирусов

Б

Таблица 2. Свойства вируса кори и белков вириона.

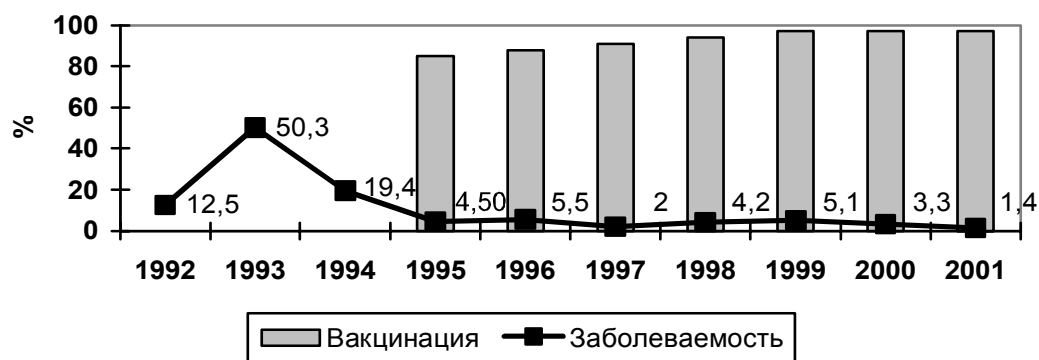
Вирион	<ul style="list-style-type: none"> • Размер • Форма • Физические свойства 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ от 150 до 350 nm ➢ сферическая, плейоморфная ➢ В высушенном состоянии при температуре – 20 °С вирус не теряет активности в течение года. При температуре 37 °С инактивация половины популяции вируса наступает через 2 ч, при 56 °С вирус гибнет в течение 30 мин, при 60 °С - мгновенно. Он инактивируется раствором формалина в разведении 1:4000, чувствителен к эфиру, кислой среде (рН ниже 4,5).
РНК		одноцепочечная, отрицательной полярности, размер=15 894 пар оснований.
Последовательность генов	<p>➔ Неструктурный белок С</p>	
	<p>Пояснения:</p> <p>— - CDS — - Ген</p>	

Размер			Локализация		Предполагаемые свойства и важные особенности
Белок	Аминокислотных остатков	Молекулярная масса (кДа)	В инфицированной клетке	В вирионе	
Нуклеопротеин (nucleo-protein-N) 	525	60	Цитоплазма	Нуклео-капсид	<p>Наиболее широко представлен среди вирусных белков, связывается с + и – РНК, фосфорилирован.</p> <p>Более распространен в инфицированных клетках, чем в вирионах, участвует в регуляции транскрипции и репликации, образует комплекс с N и L, фосфорилирован.</p> <p>Транслируется с того же транскрипта, что и P, но со сдвигом рамки. Возможно, «даун»-регулятор транскрипции.</p> <p>Считывается с редактированного транскрипта гена P, фосфорилирован, богатый цистеином С-конец, функция неизвестна.</p> <p>Сборка вирионов и их инкапсуляция. Возможно ингибирует транскрипцию.</p> <p>В комплексе с гемагглютинином обеспечивает слияние мембран, внедрение вирусного материала в клетку и гемолитическую активность. Образуется из неактивного 60 кДа предшественника F₀ путем протеолитического расщепления на две субъединицы F₁ (41 кДа) и F₂ (18 кДа), ковалентно связанных между собой. Гликозилирован.</p> <p>Связывание с клеточным рецептором, гемагглютинирующая активность. Гомодимер, связан дисульфидными мостиками. Гликозилирован.</p> <p>Каталитическая субъединица вирусной РНК полимеразы, осуществляющая как транскрипцию, так и репликацию. Присутствует в наименьших количествах. Формирует комплекс с белком Р.</p>
Фосфопротеин (P protein) 	507	72	Цитоплазма	Нуклео-капсид	
Белок С	186	21	Цитоплазма и ядро	Неструктурный	
Белок V	298	40	Цитоплазма	Неструктурный	
Мембранный (M protein) 	335	38	Внутренний листок плазматической мембраны, цитоплазма (персистентно инфицированные клетки)	Внутренняя поверхность мембраны	
Белок слияния (F protein) 	553	60	Эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и плазматическая мембрана	Транс-мембранный (тип I) поверхностный белок	
Гемагглютинин (H protein) 	617	78	Эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и плазматическая мембрана	Транс-мембранный (тип II) поверхностный белок	
Большой (L protein) 	2213	200	Цитоплазма	Нуклео-капсид	

Заболѐваемость корью

Эпидемическую ситуацию в отношении заболеваемости корью существенно изменило введение обязательной вакцинации населения. Плановое повсеместное проведение вакцинопрофилактики кори в России начато в 1967 году, а с 1986 года введено двукратное введение вакцины - в возрасте 12-15 месяцев и 6 лет. Управление эпидемическим процессом с помощью специфической профилактики позволило значительно снизить уровень заболеваемости [А2]. Тем не менее, в различных регионах происходит периодический подъем заболеваемости корью, и связано это, по-видимому, с тем, что доля серонегативных лиц среди привитых, несмотря на массовую вакцинацию, составляет от 5 до 7% [А2].

Таблица 3. А-заболеваемость корью (число случаев на 100 000 населения) и своевременность охвата прививками (%) в РФ (1992-2001); Б-заболеваемость корью в Российской Федерации в зависимости от возраста заболевших в 2002 г. и в 2003 г.



А

Возраст	2002			2003		
	абс.	100 тыс.	%	абс.	100 тыс.	%
До 1 года	19	1,51	3,5	240	17,37	7,3
1-2 года	36	1,41	6,6	168	6,55	5,1
3-6 лет	41	0,77	7,5	241	4,78	7,3
7-14 лет	93	0,56	17,0	1255	8,87	38,1
0-14 лет	189	0,73	34,6	1904	8,23	57,8
15-17 лет	79	1,06	14,4	244	3,29	7,4
18-19 лет	51	1,13	9,3	157	3,18	4,8
20 и ст.	228	0,21	41,7	989	0,92	30,0
ВСЕГО	547	0,37	100,0	3294	2,30	100,0

Б

Заболѐваемость по РФ в 2002 году составляла 580 человек в абсолютных значениях или 0.4 человека на 100 000 населения, в 2003 году - 3294 человека в абсолютных значениях или 2.3 человека на 100 000 населения.

После принятия ВОЗ программы элиминации кори (за 8 лет до принятия «Программы ликвидации кори в Российской Федерации к 2010 году» Приказ МЗ РФ №270 от 19.08.2002) в ГНЦ ВБ Вектор совместно с ЦСЭН Новосибирской области и г. Новосибирска были начаты работы

- по созданию диагностической тест-системы для определения антител класса G в сыворотках крови доноров,
- по изучению иммунного статуса в отношении вируса кори в индикаторных группах Новосибирской области,
- по проведению многофакторного эпидемиологического анализа заболеваемости корью, включающего генотипирование всех изолятов вируса.

С 1996 года ГНЦ ВБ Вектор проводит мониторинг иммунитета в отношении вируса кори в организованных детских коллективах Новосибирской области. Начиная с 2001 года, исследования расширяются и приобретают плановый характер в рамках приказов Управления здравоохранения Новосибирской области. Сыворотки анализируются тремя различными методами – иммуноферментным анализом (ИФА), реакцией торможения гемагглютинации (РТГА) и реакцией нейтрализации на культуре клеток Vero (РН). Для проведения ИФА используются тест-системы «Enzygnost Anti-Measles-Virus/IgG» (фирма «Dade-Behring», Германия) и «Корь-IgG-ДС» (ЗАО «Медико-биологический Союз», Новосибирск). Все анализы, проводимые в лаборатории, стандартизуются относительно международного образца «1st International Standard, 1990, Anti-Measles antibody 66/202, 5 International Units per ampoule» (World Health Organization, WHO International Laboratory for biological standard, Hertfordshire, EN63QG, England), любезно предоставленного доктором Юнасовой Т.Н. (лаборатория проф. Попова В.Ф., ФГУН ГИСК им. Л.А.Тарасевича).

Анализ показал, что в последнее десятилетие в г. Новосибирске прослеживается неуклонная тенденция к снижению заболеваемости корью: с 42,5 случаев на 100 тыс. населения (1994 год) до 0,21 случаев на 100 тыс. населения (2003 год). В структуре заболеваемости корью в г. Новосибирске удельный вес детей до года составляет 3.2%, детей от 1 до 6 лет – 2.0 %, детей от 7 до 14 лет – 1.5%, подростков с 15 до 18 лет – 29.4% и взрослых (> 18 лет) – 64.1 %. В 2001 году из 49-ти заболевших 26 человек (54%) входили в возрастную категорию от 15 до 26 лет. В 2002 году в Новосибирске был зарегистрирован один случай заболевания корью (возраст заболевшего 20 лет), а в 2003 году – 3 случая (возраст заболевших 16, 26 и 42 года). Подтверждается обнаружившаяся в последние годы тенденция к «взрослению» заболевания.

Анализ ситуации по Новосибирской области в целом отражает ту же тенденцию (Рис.5). Проведенный анализ вспышки заболевания в Новосибирской области в 2000-2001 гг выявил группу оказавшихся наиболее подверженными заболеванию – это однократно-вакцинированные, возраста 20-24 лет. На рис. 6 приведены сводные данные по изучению этой вспышки кори, также подтверждающие четкую тенденцию к увеличению удельного веса взрослых в структуре заболеваемости корью.

Рис.5. Общее число случаев кори и заболеваемость на 100 000 населения в Новосибирской обл., 1958-2004

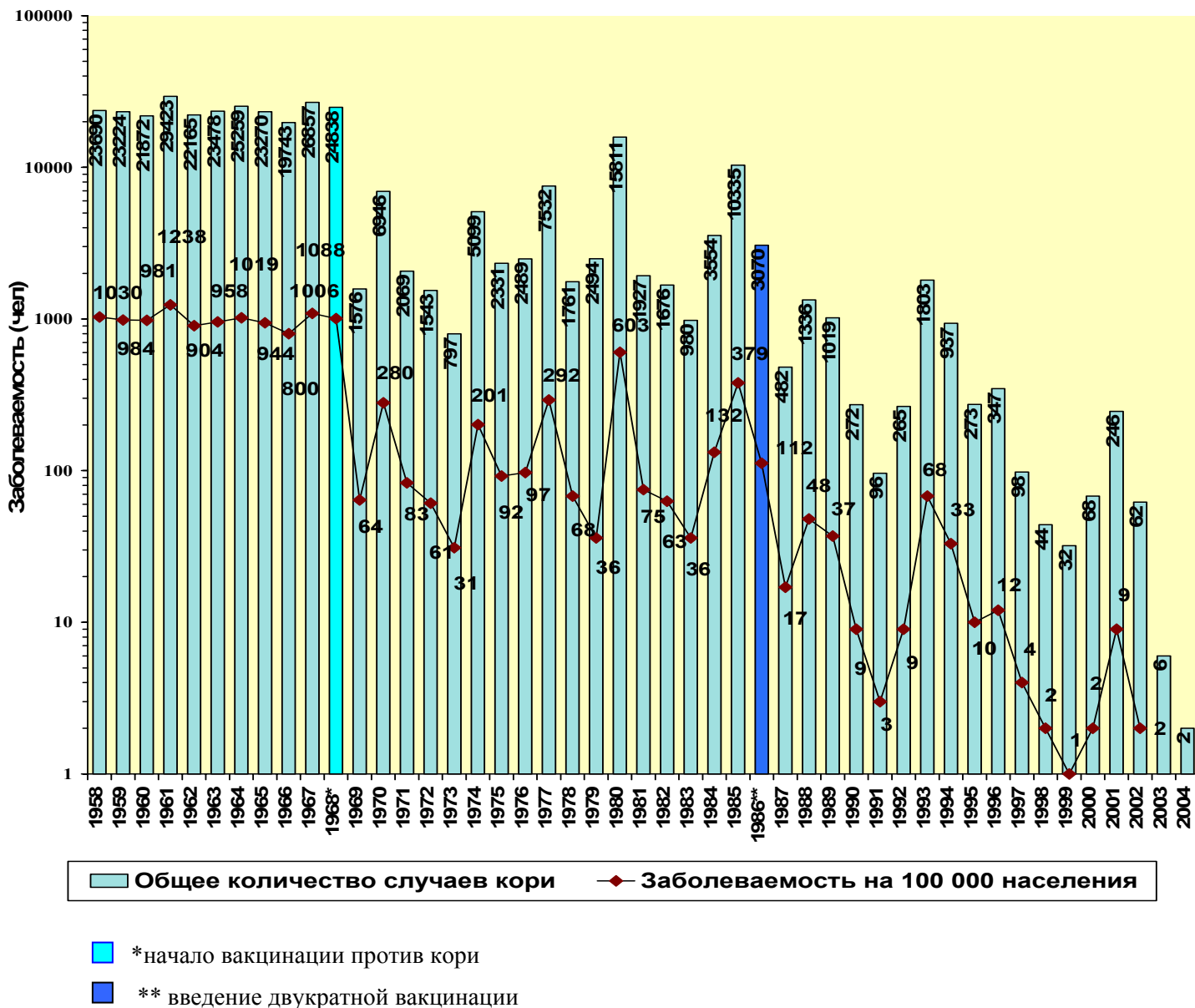
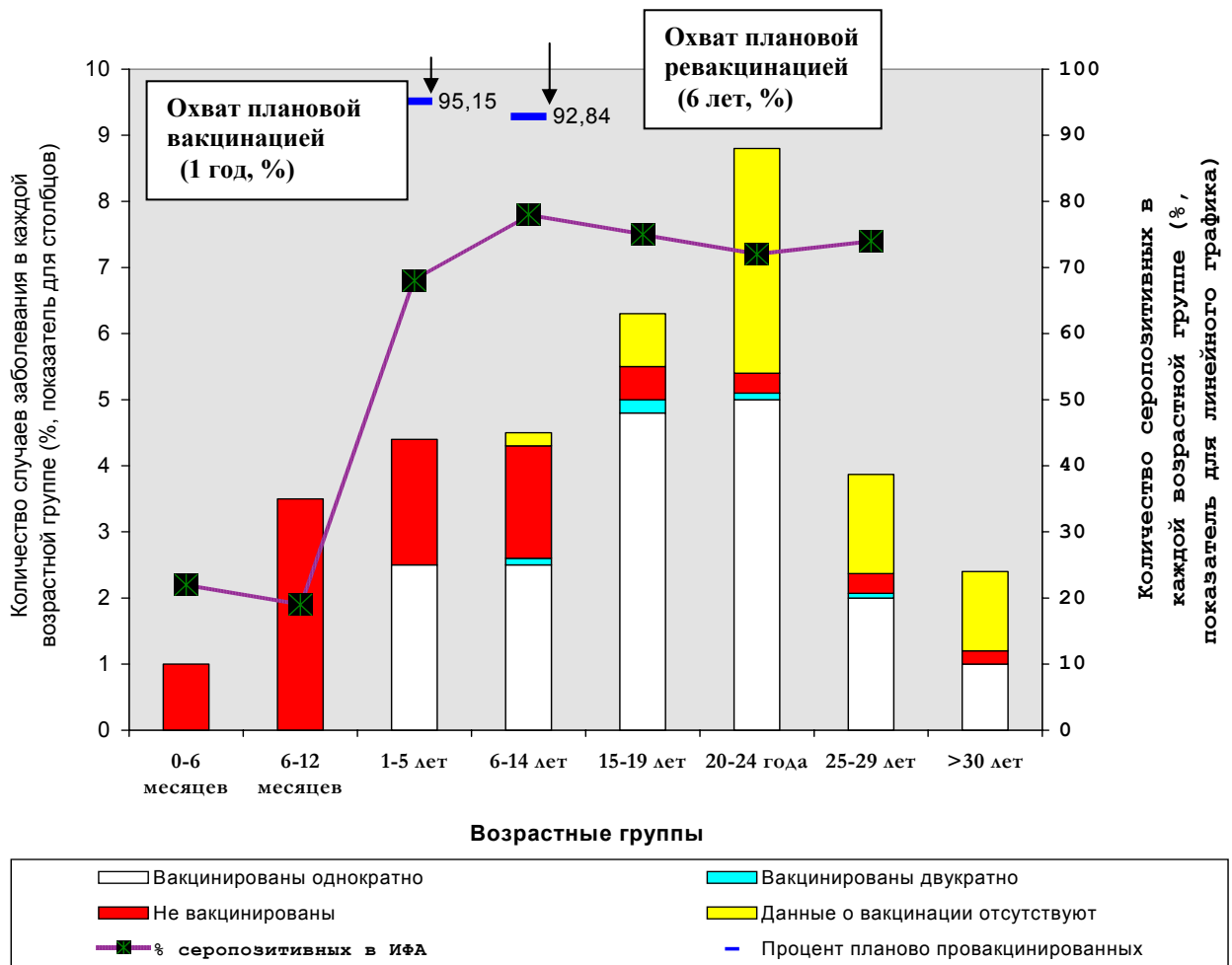


Рис. 6. Анализ случаев заболевания корью в Новосибирской области, 2000-2001



Клиническая картина заболевания корью

ВОЗ предложено следующее стандартное определение картины кори: - «любой человек, с температурой 38 °С и выше (если нет возможности измерить температуру – «горячий на ощупь»), пятнисто-папулезной (не везикулярной) сыпью и хотя бы одним из следующих симптомов: кашель, насморк, конъюнктивит (красные глаза), или любой другой человек, у которого медицинские работники подозревают корь» (http://www.who.int/vaccines-surveillance/diseasedesc/RSS_measles.htm).

Входными воротами для вируса кори являются дыхательные пути и конъюнктив глаз. Первоначально вирус кори размножается в эпителиальных клетках слизистых оболочек щек и верхних отделов дыхательных путей, затем попадает в прилежащие регионарные лимфоидные ткани, что ведет к первичной виремии и распространению вируса в другие регионарные лимфатические узлы и органы, включая почки, желудочно-кишечный тракт, печень и другие. С 3-го дня инкубационного периода он попадает в кровь. Количество вируса в этом периоде невелико и может быть нейтрализовано введением гамма-глобулина, на чем и основана пассивная иммунизация, проводимая в очагах коревой инфекции. Но ее целесообразность ограничена первыми тремя днями от контакта с больным.

- Инкубационный период – 10-14 сут
- Начало клинического проявления – напоминает ОРЗ (ринит, фарингит, конъюнктивит, диарея, лихорадка)
- Через ~ 24-48 ч - пятна Коплика-Филатова на слизистой оболочке щек
- Через ~ 48-72 ч - обильная сыпь папулезного характера, вначале на голове, затем распространяется на тело и конечности
- После затухания остаются пигментация и шелушение
- Через ~ 7-8 сут температура нормализуется



Первая волна виремии достигает наибольшей интенсивности в катаральном периоде и в 1-й день появления высыпаний, когда вирус кори в большом количестве содержится в отделяемом слизистых оболочек верхних дыхательных путей. С 3-го дня появления высыпаний количество выделяемого вируса резко уменьшается, и к 5-му дню он перестает обнаруживаться в крови. Вторичная стадия виремии регистрируется в конце инкубационного – начале катарального периода, так как в этот период происходит репродукция вируса кори в клетках макрофагальной системы лимфатических узлов, миндалин, печени, селезенки, в ткани костного мозга. По времени это совпадает с клиническими проявлениями инфекции. Полная элиминация вируса кори из крови и других тканей происходит в течение 1 – 2 недель от начала появления сыпи. В настоящее время известно, что появление типичной макулопапулезной сыпи при кори является эффекторной фазой вирус-специфического клеточного и гуморального иммунного ответа и начинающегося клиренса вируса кори из крови и тканей.

Лечение кори

Методы специфического лечения кори не разработаны.

В зависимости от тяжести клинического течения различают (как у взрослых, так и у детей) легкую, средне-тяжелую и тяжелую форму кори.

Степень тяжести заболевания и схему лечения определяет только врач.

Корь может протекать в тяжелой форме и заканчиваться летальным исходом.

В нетяжелых случаях лечение кори проводится на дому.

Больного обязательно укладывают в постель и обеспечивают покой, приглушенное освещение (при конъюнктивите яркий свет вызывает сильную боль). Следует проводить туалет глаз, носа, губ. Проводится полоскание рта раствором соды, для профилактики осложнений в глаза закапывают противовоспалительные капли (сульфацил, интерферон). Следует исключить молочные продукты. Обильное питье должно обеспечить потребность организма в жидкости. Пища должна быть полноценной, богатая витаминами, легко усваиваемая.

Симптоматическая терапия включает противокашлевые, жаропонижающие, антигистаминные препараты.

Препараты при лечении кори **используются только по назначению врача и под его контролем!**

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) и Детский Фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ – организация, занимающаяся вопросами защиты прав детей) рекомендовали витамин А для лечения кори (<http://www.who.int/vaccines/en/vitamina.shtml> ; [A12])

- Ретинола раствор в масле,
- Ретинола ацетата раствор в масле,
- Ретинола пальмитата раствор в масле 100 000 МЕ/мл (витамин А)

При неосложненной кори к антибиотикам прибегать, как правило, не приходится.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Больной должен быть под постоянным наблюдением врача, который следит за изменениями в состоянии пациента.

При развитии осложнений больного немедленно госпитализируют.

Осложнения

Поражение вирусом кори слизистой оболочки респираторного тракта может приводить к развитию бронхита, ложного крупа, бронхоолита, а также вызвать наиболее частое осложнение кори – пневмонию, по генезу - вирусно-бактериальную. Большую роль играет присоединившаяся бактериальная инфекция. При некоторых формах пневмонии основную роль играет вирус. Наиболее тяжелое осложнение - интерстициальная гигантоклеточная пневмония, которая чаще всего развивается у лиц с иммунодефицитами (у онкологических больных она выявляется у 50 - 60%, у ВИЧ-инфицированных - 60 - 82%), протекает тяжело, сопровождается одышкой, в легких выявляются инфильтративные изменения, в мокроте можно обнаружить многоядерные гигантские клетки.

Конъюнктивит является обязательным проявлением кори, но у некоторых больных помимо конъюнктивы может поражаться и роговица. Кератоконъюнктивит является осложнением, которое иногда может привести к слепоте. К редким осложнениям относятся миокардит, гепатит, гломерулонефрит. При вторичной бактериальной пневмонии может развиваться абсцесс легкого.

Тяжелым осложнением является поражение центральной нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит), который наблюдается у 1 на 1000 больных корью (у лиц с ослабленной иммунной системой энцефалит наблюдался в 20% случаев). Признаки энцефалита чаще появляются через неделю после появления экзантемы, хотя могут развиваться и позднее (через 2 - 3 недели). Вновь повышается температура тела, появляются признаки общей интоксикации, сонливость, заторможенность, иногда потеря сознания, амимия, отсутствие брюшных рефлексов, нистагм, поражение лицевого нерва, параличи конечностей. Тяжелыми последствиями может закончиться коревое поражение зрительного и слухового нерва. При вовлечении в процесс спинного мозга могут быть тазовые расстройства.

Таблица 4. Осложнения после перенесенного заболевания корью.

• Энцефалит	Развивается вскоре после инфицирования, обычно через 2-21 день после появления сыпи, вызывает аутоиммунную реакцию. Частота встречаемости: <ul style="list-style-type: none">• 1 случай на 1000-2000 заболевших корью
• Гигантоклеточная пневмония • Хроническая форма энцефалита	У детей с ослабленным иммунитетом вследствие заболевания СПИД, химиотерапии или с любой формой врожденного иммунодефицита корь протекает особенно тяжело. Часто из-за подобного состояния корь выливается в гигантоклеточную пневмонию, причем при отсутствии выраженной сыпи, что затрудняет постановку диагноза. Изредка такие пациенты могут страдать от хронической формы энцефалита.
• Подострый склератизирующий панэнцефалит (ПСП)	Хроническая персистенция вируса кори в нервной ткани, может развиваться через несколько лет после заболевания корью, причина появления – неизвестна, исход – всегда неблагоприятный. Частота встречаемости подострого склеротизирующего панэнцефалита: <ul style="list-style-type: none">• 1 случай на 1 000 000 заболевших корью в США• 21 случай на 1 000 000 заболевших корью в Индии
• Отит	Это одно из самых распространенных осложнений. Поражает почти 10% детей, заболевших корью. Вызывается бактериями, такими как стрептококки, стафилококки и <i>Haemophilus influenzae</i> — гемофильной палочкой, которые осложняют вирусную инфекцию. Главный симптом — боль в ушах
• Пневмония	Пневмония — наиболее распространенное серьезное осложнение, поражающее 1-го из 20 детей, больных корью. Респираторные осложнения являются причиной более половины от всех смертельных исходов в странах с плановой вакцинацией и причиной более чем 1/3 случаев госпитализации больных корью. В развивающихся странах это главная причина смертельных случаев, связанных с корью, главным образом среди детей младше 2 лет. Эти осложнения следует распознавать, как только у ребенка, больного корью, появляется одышка, обусловленная лихорадкой.

Дифференциальная диагностика заболевания

А. Сравнительная характеристика детских инфекций

По "Ваш семейный доктор". Под ред. Т.Смита. Москва, "Мир", 1992.

Корь (инкубационный период* 7-14 дней)



Симптомы: Температура, кашель, насморк, покраснение глаз, плоские красноватые пятна и прыщи, которые появляются на лице и за ушами, а затем распространяются на тело и верхние конечности. Ребенок заразен с появления первых симптомов и до 4-го дня после появления сыпи.

Краснуха (инкубационный период* 14-21 день)



Симптомы: Невысокая температура, увеличение лимфоузлов на шее, плоские розовые пятна преимущественно на лице (на нем в первую очередь) и на теле. Ребенок заразен за 7 дней перед и до 4-го дня после появления сыпи.

Ветряная оспа (инкубационный период* 14-21 день)



Симптомы: Температура, красные зудящие, приподнятые над кожей пятна, которые превращаются в пузырьки, и затем засыхают под корочкой, располагаются в основном на лице и теле. Ребенок заразен за 5 дней до появления сыпи и до тех пор, пока не засохнут все пузырьки.

Эпидемический паротит, или свинка (инкубационный период* 12-21 день)

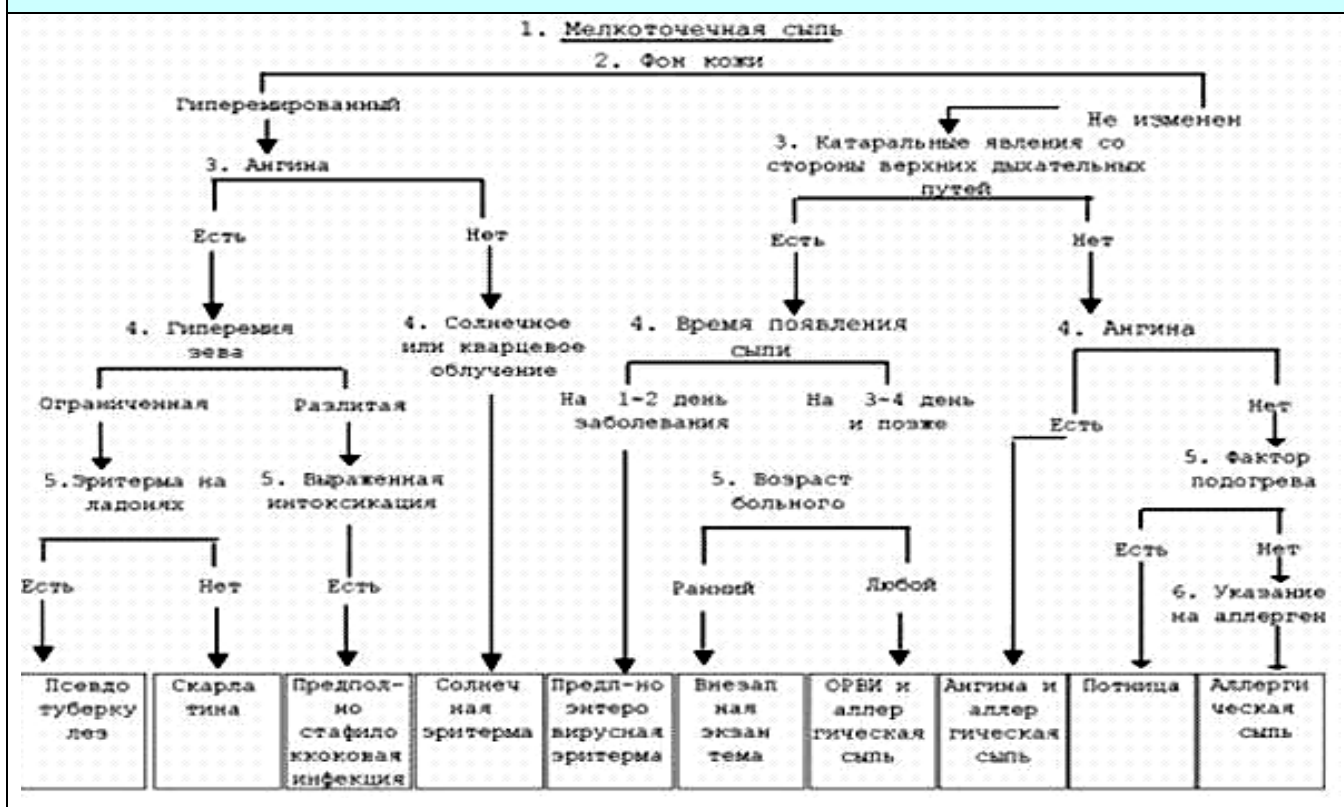


Симптомы: Увеличение и уплотнение желез на лице с одной или двух сторон, температура, боль в горле. Ребенок заразен за 3 дня до увеличения желез и до 7-го дня после того, как оно прошло.

* Инкубационный период - от времени заражения до появления симптомов.

Б. Дифференциальная диагностика кори по характеру сыпи

Таблица. 5. Дифференциальная диагностика кори по характеру сыпи



В. Дифференциальная диагностика кори и краснухи

В условиях низкого уровня заболеваемости диагностика кори носит комплексный характер и предусматривает оценку эпидемической ситуации в окружении больного, клиническое наблюдение за больным в динамике и его серологическое обследование. В типичных случаях диагностика кори по клиническим данным не вызывает затруднений. Важен тщательный первичный осмотр больного и дальнейшее наблюдение за развитием совокупности клинических симптомов. Особенно важным представляется наблюдение за сыпью и состоянием слизистой оболочки полости рта. В катаральном периоде при установлении правильного диагноза следует ориентироваться на наличие нарастающих

катаральных явлений, конъюнктивита, частого сухого кашля, явлений интоксикации. Выявление энантемы и пятен Коплика - Филатова на слизистой рта позволяет врачу однозначно поставить диагноз кори в этом периоде болезни. В период высыпания следует обратить внимание на этапность появления сливной пятнисто - папулезной сыпи, а в дальнейшем - ее переход в пигментацию. В последние годы более половины заболевших составляют подростки и взрослые, регистрируется заболеваемость привитых, у части которых отмечается более легкое течение болезни и появление атипичных форм кори. В этих условиях важное значение приобретает дифференциальная диагностика кори и других экзантемных заболеваний, прежде всего краснухи. Клинический диагноз краснухи может быть установлен на основании совокупности симптомов, а именно неяркой розовой монотипной мелкой пятнистой или пятнисто - папулезной сыпи на фоне нормальной или субфебрильной температуры, а также увеличения затылочных и заднешейных лимфоузлов. Катаральные явления у больных краснухой отсутствуют или выражены слабо в виде легкой гиперемии ротоглотки и ринита. Изменения слизистой полости рта выявляются крайне редко и проявляются энантемой мягкого неба (табл. 6).

Таблица 6. Основные дифференциально-диагностические признаки легкой формы кори и краснухи

Симптомы	Корь, легкая форма	Краснуха
Катаральный период	Есть продолжительность 3-4 дня	Отсутствует или не превышает 1-2 дней
Характер катарального синдрома	яркий или умеренный	слабый
Сухой кашель	есть	нет
Конъюнктивит	Есть сопровождается светобоязнью	выражен слабо или отсутствует
Увеличение затылочных лимфоузлов	отсутствует или выражено умеренно при пальпации	есть, может сопровождаться болезненностью при пальпации
Усиление катаральных явлений к 1-му дню сыпи	есть	нет
Температурная реакция (до 38,5 °С)	умеренно выраженная (37,0-38,0 °С)	слабая или отсутствует
Симптомы интоксикации	умеренно выражены	слабо выражены или отсутствуют
Этапность высыпания	в течение 3-х дней	в течение 1-2 дней или отсутствует
Характер сыпи	яркая, пятнисто-папулезная, сливная, могут быть геморрагические элементы	монотипная, мелкая, пятнистая или пятнисто-папулезная, несливная
Обратная динамика сыпи	с 3-4 дня сыпи поэтапный переход в пигментацию, отрубевидное шелушение	на 3-4 день сыпь исчезает бесследно
Изменения слизистой полости рта	энантема мягкого и твердого неба, пятна Коплика - Филатова, гиперемия и пестрота	энантема мягкого неба - редко
Диарейный синдром	есть	нет
Изменения в легких	могут быть	нет

При схожести клинического течения легких форм кори и краснухи для ранней и дифференциальной диагностики этих заболеваний необходимо проведение лабораторных исследований.

Лабораторная диагностика кори

Строгим доказательством заболевания корью служит либо выделение от больного вируса кори, либо серологическое подтверждение пребывания вируса в организме – появление специфических антител класса М или нарастание титра антител класса G в сыворотке крови.

РТГА (реакция торможения гемагглютинации)

При коревой инфекции самое раннее обнаружение антител отмечается в 1-й день появления сыпи. Через 96 ч антитела обнаруживаются у 80% заболевших, а к концу периода высыпания – практически у всех больных. В первые дни заболевания титр антител в РТГА обычно невысокий - $2,9 \log_2$, к 7 - 10-му дню возрастает до $5,6 \pm 0,16 \log_2$. Заметное увеличение титра наблюдается в период реконвалесценции – между 11-м и 20-м днем болезни, в этот период титр антител достигает $8,01 \pm 0,32 \log_2$. Максимальный титр антител $8,6 \pm 0,17 \log_2$ выявляется на 25 - 30-й день болезни.

ИФА

Антитела класса М появляются на 5-8 сут после контакта с больным вирусом кори. Нарастание иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови начинается с 10-14 сут контакта с больным вирусом кори и достигает максимальных значений еще через 18-22 сут.

Для диагностики заболевания по нарастанию иммуноглобулинов класса G от пациента берут кровь в начале заболевания (сразу же после появления клинических признаков заболевания) и не менее, чем через 15-20 сут после появления первых клинических признаков заболевания. Для подтверждения диагноза титр специфических антител в парных сыворотках должен отличаться не менее чем в 4 раза.

Для определения антител к вирусу кори используются: реакция радиального гемолиза (РРГ), реакция иммунофлюоресценции (РИФ), лектин-нейраминидазный тест (ЛНТ), а более широко - реакция торможения гемагглютинации (РТГА) и реакция нейтрализации (РН). Определение титров антител этими методами связано с определенными трудностями: при постановке РТГА регистрируется большой процент ложноположительных реакций, создавая проблемы в стандартизации диагностикума. Применение реакции нейтрализации ограничивает высокая стоимость определения. Кроме этого, визуальный учет результатов, который используется в этих реакциях, вносит элемент субъективности в анализ. Таким образом, если учитывать такие параметры, как чувствительность, стабильность воспроизведения результатов и экономические показатели (стоимость одного анализа), то тест-системы на основе метода иммуноферментного анализа (ИФА) выглядят наиболее предпочтительно. Оценка иммунного статуса по наличию антител к вирусу кори методом ИФА проводится сейчас во всех развитых странах.

В настоящее время доступными из рекомендованных Всемирной Организацией Здравоохранения коммерческих тест-систем ИФА для определения уровня

противокоревых антител в сыворотке крови человека являются диагностикумы фирм Boehringer Mannheim (Германия) и ЗАО «Медико-биологический Союз» (Россия, г. Новосибирск).



WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
WELTGESUNDHEITSORGANISATION
ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

REGIONAL OFFICE FOR EUROPE
BUREAU RÉGIONAL DE L'EUROPE
REGIONALBÜRO FÜR EUROPA
ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО

Head office:
8, Scheerløgsvæj, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark
Telephone: +45 39 17 17 17; Fax: +45 39 17 18 18;
Telex: 12000 dk
E-mail: postmaster@euro.who.int
Web site: <http://www.euro.who.int>

Our reference:
Notre référence:
Unser Zeichen:
См. наш номер:

Your reference:
Votre
référence:
Ihr Zeichen:
На Ваш номер:

Date: 06 June 2005

Dr Gennadi G. Onischenko
Head
Federal Service on Protection for
Consumer's Rights and Well-Being
Ministry of Health and Social
Development of the Russian Federation
Rahmanovskij pereulok 3
101431 GSP Moscow K-51
Russian Federation

Fax No.: + 7 095 973 27 44 200 02 12
No. of pages: 1

— Уважаемый Геннадий Григорьевич!

Для поддержания Российских производителей диагностических иммуноферментных тест систем на корь Европейское Региональное бюро ВОЗ взяло на себя сравнение с тест системами, широко используемыми для оценки популяционного иммунитета и регистрации случаев острой инфекции в рамках программы ВОЗ по ликвидации кори.

В начале 2005 года в трех независимых лабораториях сети ВОЗ (Минск – Беларусь; Ньюфаундленд, Виннипег -Канада) протестирована серийно производимая тест-система иммуноферментная для количественного определения антител класса G к вирусу кори «Корь-IgG-ДС» производства ЗАО «Медико-биологический Союз» Россия, г.Новосибирск.

Нам приятно сообщить, что представленный исполнителями тестирования заключительный отчет об испытаниях препарата подтверждает, что результаты анализов с использованием тест-системы «Корь-IgG-ДС» производства ЗАО «Медико-биологический Союз» аналогичны результатам, полученным с использованием других методов диагностики и аналогичной тест-системы ИФА производства фирмы «Дейд Беринг» (Германия), рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения для Глобальной лабораторной сети по диагностике кори.

Нам известно, что данный препарат успешно прошел Государственные испытания в российском контрольном органе – ФГУН ГИСК им. Л.А.Тарасевича. Заканчивается процесс рецензирования документации в Фармакопейном комитете министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Мы надеемся, что быстрое завершение этой процедуры и скорейшее лицензирование тест систем в РФ будет содействовать успеху Программы ВОЗ по ликвидации кори на территории РФ и стран СНГ.

С уважением,


Д-р Nedret Emiroglu

Региональный советник
Болезни, предупреждаемые с
помощью вакцин, и иммунизация

Копия для информации:

Dr Mikko Vienonen, Special Rep. of the Director-General, WHO Office for the Russian Federation, 28 Ostozhenka Street 119034 Moscow . Russian Federation, Fax/FaxPhone: +7 095 7872119

Dr Ramil Khabriev, Chief, Federal Services of Surveillance in Health and Social Development, Ministry of Health and Social Development, Slavyanskaya pl. 4 str.1, Moscow 109074, Russian Federation, fax: +7 095 298 14 78

Mr Alexander Arzamatshev, Chairman, Pharmacopoeia Committee of Ministry of Health, Aax+7 095 190 73 09

Mr Losev, Director, Medical Biological Union, Lykova str.11, Novosibirsk 630055, RF, Fax: +383 239 94 43

ЗАО «Медико-биологический Союз» производит и предлагает к применению весь спектр недорогих диагностикумов, необходимых для выявления антител к вирусу кори:

- Тест-система иммуноферментная «Корь-IgM-ДС» для выявления антител класса М к вирусу кори. Позволяет диагностировать начало заболевания корью.
- Тест-система иммуноферментная «Корь-низкоавидные IgG-ДС» для определения авидности антител класса G к вирусу кори. Позволяет диагностировать ранние стадии заболевания корью.
- Тест-система иммуноферментная «Корь-IgG-ДС» для количественного определения антител класса G к вирусу кори. Позволяет отслеживать динамику заболевания корью на поздних стадиях, производить оценку иммунной прослойки и проводить контроль качества вакцинации против кори.

Для осуществления контроля качества результатов иммунобиологических анализов, проводимых в клинических диагностических лабораториях, ФГУН ГИСК им. Л.А.Тарасевича совместно с ЗАО «Медико-биологический Союз» разработал стандартный образец «Стандарт АТ-G(+/-)корь» - стандартную панель сывороток, содержащих и не содержащих антитела класса G к вирусу кори. Его применение позволит свести к минимуму риск получения ложных результатов из-за некачественных диагностикумов или ошибок лаборанта.



Подробнее с продукцией ЗАО «Медико-биологический Союз», предназначенной для диагностики кори, краснухи, паротита, а также многих других инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии можно ознакомиться на сайтах:

- <http://www.mbu.ru> (на русском языке)
- <http://www.mbunion.com> (на английском языке)
-

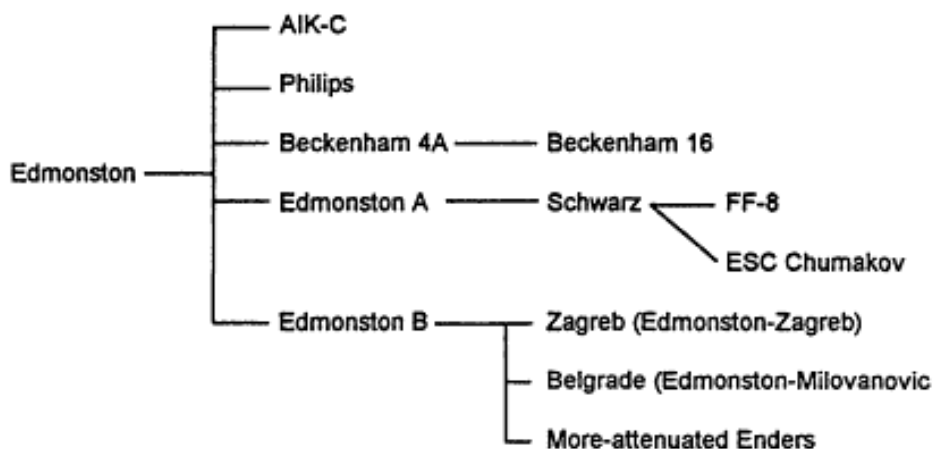
Вакцины

В настоящее время самым эффективным средством борьбы с заболеванием корью является вакцинация

Начиная с 1954 года, когда Enders & Peebles выделили вирус кори, было разработано несколько вакцин против кори, которые успешно применяются и по настоящий день.

Аттенуация (ослабление патогенных свойств) штаммов вируса кори проводилась путем последовательных пассажей штамма Эдмонстон в культуре клеток почек человека (24 пассажа), а затем в культуре клеток амниона человека (28 пассажей). После дополнительных пассажей получено 2 варианта штамма Эдмонстон, которые названы А и В. Более аттенуированный штамм получил Шварц из штамма «Эдмонстон В» путем дополнительных 85 пассажей в культуре клеток куриных эмбрионов при 32°C. Чумаков М. П. и соавт. в 1967 г. адаптировали его к культуре клеток почек африканских зеленых мартышек. Полученный штамм получил название ЭШЧ, и некоторое время вакцина на основе этого штамма применялась в нашей стране.

Рис.7. История происхождения штаммов вируса кори, используемых в качестве вакцинных [adapted from Plotkin and Mortimer (1988) and Hirayama M.(1983)]



Анализ последовательностей генов, кодирующих гемагглютинин (H), белок слияния (F), нуклеопротеин (N) и матриксный белок (M), показал, что различия внутри этой группы вакцинных штаммов составляют не более 0.6%. Сравнение 15 894 нуклеотидных пар генома штамма Эдмонстон со штаммом AIK-C показало только 56 замен [A13].

Одним из возможных объяснений высокой степени гомологии нуклеотидных последовательностей вакцинных штаммов, полученных из прототипного штамма Эдмонстон, вакцинных штаммов, полученных от больных, а также последовательностей диких штаммов может являться то, что в 1950-е и 1960-е годы широкое распространение, по-видимому, имел один генотип вируса кори или несколько близкородственных [A14].

В 1958 г А. А. Смородинцевым, Л. М. Бойчук, Е. С. Шикиной были выделены первые 5 штаммов вируса кори под общим шифром "Ленинград" (Л-1, Л-2, Л-3, Л-4, Л-5) в первичных культурах клеток плода человека и обезьян. Выделенные штаммы вируса кори прошли длительную адаптацию к почечной и амниотической ткани человека, а также к культуре клеток фибробластов куриных эмбрионов. В качестве вакцинного штамма для получения живой коревой вакцины использовали только штамм Л-4. Он прошел 26 пассажей на первичной культуре клеток почек эмбрионов человека, 35 пассажей на первичной культуре клеток амниона человека и затем был переведен на первичную культуру клеток фибробластов куриных эмбрионов. Однако введение этой вакцины сопровождалось температурной реакцией у 85 - 100% привитых детей, а у 35% из них температура превышала 38,5° С. Несмотря на выраженные иммуногенные качества, высокая реактогенность не позволила рекомендовать живую коревую вакцину из штамма Л-4 для широкого применения.

В 1960 г. Л. Ю. Тарос на культурах клеток куриных эмбрионов и почек морских свинок выделила еще 2 штамма вируса кори - Л-14 и Л-16, минуя нежелательные тканевые культуры человека. Штамм Л-14 прошел на культуре клеток фибробластов куриных эмбрионов 18 пассажей при 35 – 36 °С. Около 90% привитых этой вакциной оставались неиммунными в отношении вируса кори и только 10% приобретали иммунитет. Основным отличием живой коревой вакцины из штамма Л-16 от вакцины из штамма Л-4, а также от современных зарубежных вакцин явилось непосредственное выделение и длительное пассирование вируса в культуре клеток почек морских свинок. Такая длительная адаптация штамма Л-16 обеспечила более интенсивную репродукцию вируса, что представляло определенные преимущества при массовом производстве вакцины. Далее было выяснено, что реактогенные свойства вируса кори, выращенного на фибробластах эмбрионов японских перепелов, значительно ниже, а выход вируса выше, чем при использовании любой другой культуры. Все это позволило приступить в 1967 году к серийному производству живой коревой вакцины в нашей стране.

1958-1965	сотрудники НИИЭМ им Пастера Л.М. Бойчук, Л.Ю. Тарос, Е.С. Шишкина под руководством АА. Смородинцева получили два аттенуированных штамма вируса кори Л-4 и Л-16
1965-1968	проведена широкомасштабная вакцинация 300 тыс детей аттенуированным штаммом вируса кори (Л-16)
1968	МЗ СССР утвердило проведение плановой вакцинации против кори
1977-1978	крупные вспышки заболевания
1980	в институте им. Пастера разработана программа снижения заболеваемости корью
1982-1983	проведение ограниченной ревакцинации против кори в Северо-Западных областях России
1986-1987	Введение ревакцинации против кори на территории СССР
1989	Начало разработки коревой вакцины в НИИ клеточных культур ГНЦ ВБ «Вектор», Кольцово
1999	Получена лицензия Минздрава РФ на производство коревой вакцины в ГНЦ ВБ «Вектор»

До начала массовой иммунизации против кори в 1965-1967 гг. только в США, СССР, Англии и Франции в год регистрировалось около 130 млн. случаев кори и около 8 млн. смертей. Уже однократная иммунизация против кори снизила заболеваемость до уровня 10-25 человек на 100 000 населения, введение двукратной вакцинации уменьшило число случаев заболевания в ряде регионов до очень низких показателей, практически полностью ликвидировав смертные случаи (Рис.8).

Рис. 8. Эффективность вакцинации против кори

Смертность от кори в США, 1924-1986 гг

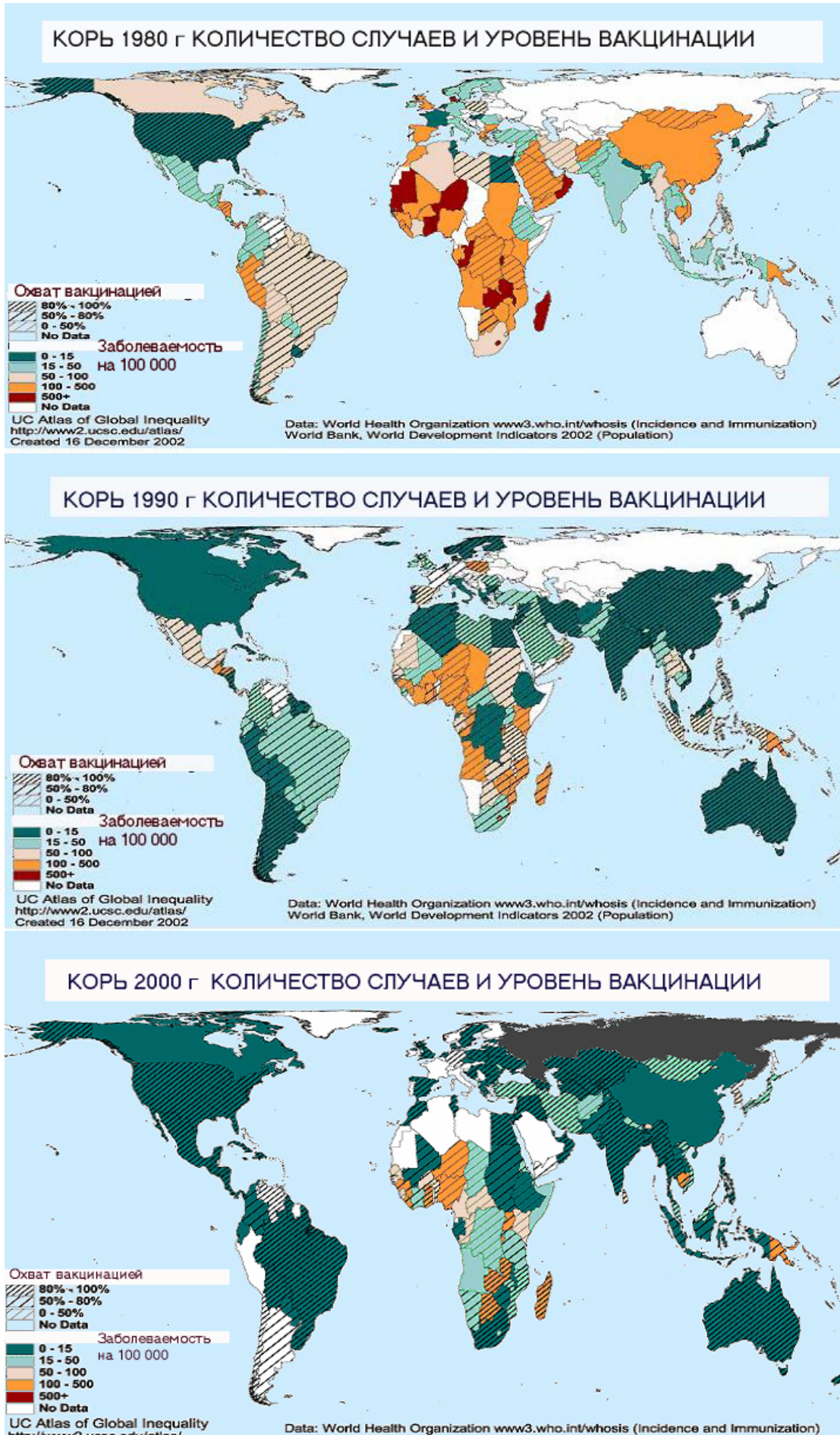


Случаи заболевания корью в Канаде, 1974-2000 гг



Сводные данные ВОЗ (см. Рис.9) по заболеваемости корью и охвату прививками против этого заболевания за 1980, 1990 и 2000 годы дают четкую картину изменения ситуации по заболеваемости корью в мире. Все больше стран используют вакцину для профилактики кори, и все меньше регионов, в которых регистрируются ежегодные вспышки заболевания. Вакцинация ежегодно в мире предупреждает около 80 млн. случаев заболеваний и свыше 5 млн. случаев смерти. Расширенная Программа Иммунизации ВОЗ поставила задачу по охвату прививками не менее 90% детей к одному году в каждой стране, области, населенном пункте и снижение смертности до 1%.

Рис. 9. Эффективность вакцинации против кори в мире, 1980, 1990, 2000



Современные вакцины против кори обладают профилактической эффективностью в 95-98 %. После применения вакцины иммунитет может сохраняться длительный период.

Таблица 7. Штаммы, используемые для приготовления живых аттенуированных вакцин против кори

Штамм	Лицензирован	Примечания
Schwarz	Европа	Создана в 1963 из шт. Эдмонстон путем серийных пассажей Референс - вакцина
Leningrad-16 (L-16), СAM, Shanghai-191	Россия Бразилия Китай	Созданы на основе выделенных от больных штаммов вируса кори путем пассажей на фибробластах перепелиных эмбрионов, культурах клеток
Zagreb, AIK-C	Югославия Япония	Созданы на основе штамма Эдмонстон, близка по свойствам вакцине на основе штамма Schwarz

Таблица 8. Вакцины Национального календаря прививок

Название вакцины	Организация-изготовитель, фирма, страна
Вакцина живая коревая культуральная сухая	<ul style="list-style-type: none"> • Московское отделение по производству бактериальных препаратов ФГУП «Микроген», г. Москва • ФГУП ГНЦ ВБ "Вектор", г. Новосибирск, Россия
Rouvax Живая вакцина против кори	<ul style="list-style-type: none"> • Авентис Пастер, Франция
М-М-R-II Живая вакцина против кори, паротита и краснухи	<ul style="list-style-type: none"> • Мерк Шарп Доум, Нидерланды
Priorix Живая вакцина против кори, паротита и краснухи	<ul style="list-style-type: none"> • Смит Кляйн Бичем Байолоджикалз, Бельгия

В 1989 году в ГНЦ ВБ «Вектор», Кольцово были начаты исследования по созданию коревой вакцины, и в 1999 г. была получена лицензия Минздрава РФ на производство вакцины против кори (пр-во НИИ клеточных культур ГНЦ ВБ «Вектор», Кольцово, Рис. 10). Вакцина была успешно использована при ликвидации вспышки заболевания корью в Новосибирске в 2005 году. В 1999 г. начаты исследования по созданию микрокапсулированной формы живой коревой вакцины, которая в экспериментах на животных показала высокую иммуногенность и выраженные адъювантные свойства. Микрокапсулированная вакцина проходит в настоящее время доклинические испытания. В стадии исследования находится ДНК-вакцина против кори [A15].

Рис. 10. Вакцина коревая культуральная живая сухая, пр-во НИИ клеточных культур ГНЦ ВБ «Вектор», Кольцово



ВАКЦИНА КОРЕВАЯ культуральная живая сухая (*Vaccinum morbillorum culturatum vivum siccum*) готовится методом культивирования аттенуированного штамма вируса кори Ленинград-16 (Л-16) на первичной культуре фибробластов эмбрионов японских перепелов. Препарат представляет собой однородную массу желто-розового или розового цвета. Прививочная доза вакцины содержит не менее 1 000 ТЦД₅₀ вируса кори и не более 20 ед. антибиотика: гентамицина сульфата. Вакцина стимулирует у серонегативных детей выработку коревых антител, которые достигают максимального уровня на 21-28 сутки после вакцинации. Препарат соответствует требованиям Российской фармакопеи и ВОЗ.

Вакцина предназначена для плановой и экстренной профилактики кори. Плановые прививки проводят в соответствии с календарем прививок двукратно: в возрасте 12 месяцев и 6 лет детям, не болевшим корью.

ПРИКАЗ Минздрава РФ от 27.06.2001 N 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

Генотипирование

Серологически корь является монотипическим вирусом, но анализ последовательностей РНК изолятов показал, что существует несколько различающихся его вариантов, которые циркулируют на определенных территориях. Гены N и H являются самыми варибельными в геноме: отличия нуклеотидных последовательностей

достигают 7% между наиболее различающимися между собой изолятами. Наиболее вариабельной частью генома являются 450 нуклеотидов, кодирующих С – концевую часть гена N. Нуклеотидная вариабельность этого участка может превышать 12% между различными генотипами вируса кори. Биологическое значение этого феномена до сих пор не ясно.

Для генотипирования производят сравнение гипервариабельного участка N гена (минимум 450 нуклеотидов) и, если возможно, всей кодирующей последовательности гена N исследуемого изолята с последовательностями референс-штаммов каждого генотипа. В результате, если разница между последовательностью исследуемого штамма и наиболее близкой к ней последовательностью из референс-штаммов составляет не более 2,5% для С – концевой части N гена и 2% для гена N, то она может быть отнесена к этому генотипу.

В настоящее время выделено 8 генетических групп (clades), обозначенных буквами от А до Н. Генетические группы В, С, D и G, кроме того, подразделены на генотипы В1 - В3, С1 и С2, D1-D9, G1-G3, Н1 и Н2 [A16, A17, A18].

На определенных территориях циркулируют вирусы кори с эндемичными для этой территории генотипами. В таблице 9 приведены примеры, показывающие географическое распространение некоторых генотипов [A19].

Таблица 9. Географическое распространение генотипов вируса кори.

Генотип	Страны с эндемичными для них генотипами или страны, идентифицированные как источник импортированных в другие страны вирусов кори (1995 – 2001)
В1	Камерун
В2	Габон
В3	Конго, Гамбия, Гана, Кения, Нигерия, Судан
С2	Чешская республика, Дания, Германия, Люксембург, Марокко, Испания
D2	Ирландия, Южная Африка, Замбия
D3	Япония, Филиппины
D4	Эфиопия, Индия, Иран, Кения, Намибия, Пакистан, Российская Федерация, Южная Африка, Зимбабве
D5	Япония, Намибия, Таиланд
D6	Аргентина, Бразилия, Боливия, Доминиканская Республика, Германия, Италия, Люксембург, Польша, Российская федерация, Испания, Турция
D7	Германия, Испания
D8	Эфиопия, Индия, Непал
G2	Индонезия, Малайзия
G3	Восточный Тимор
Н1	Китай, Корея
Н2	Вьетнам

Считается, что часть генотипов уже не встречается, а их место занимают другие генотипы. В таблице 10 приведены генотипы, вызвавшие вспышки заболевания в различных регионах мира в последние годы.

Таблица 10. Результаты генотипирования локальных вспышек заболевания корь в различных регионах мира в 2001-2004 гг.

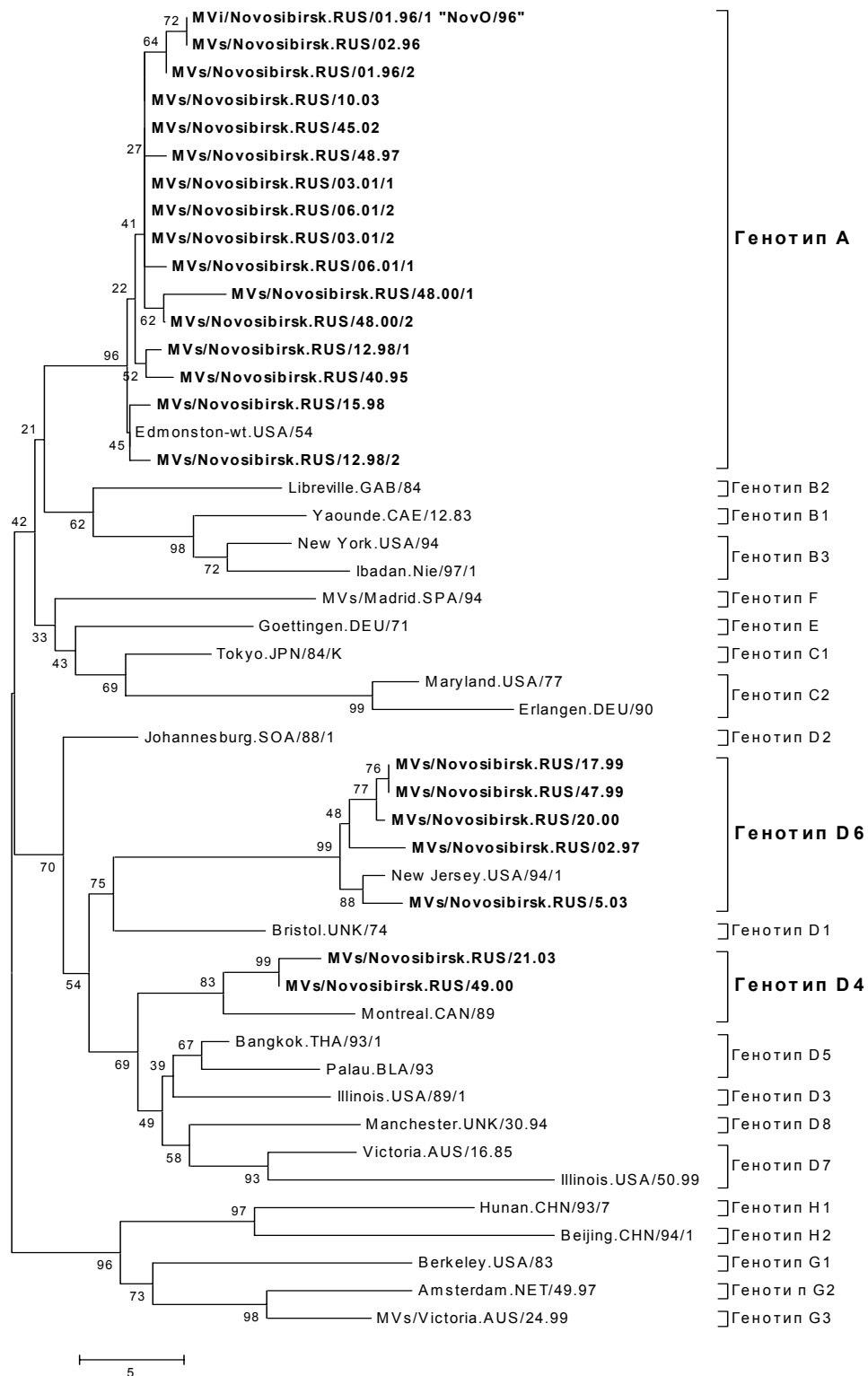
Страна	Первый и последний день сыпи	Генотип	Примечания	Число установленных случаев
Мексика	2/2/04-3/14/04	H1	Неизвестно	4
Мексика	11/6/2003-12/6/2003	H1	Неизвестно	3
Республика Маршалловы острова	7/13/2003-	H1	Распространено до HI, США	>700
Мексика	7/22 - 8/14/2003	H1	Неизвестно	18
Мексика	4/14 - 7/4/2003	H1	Неизвестно	22
Чили	03/30/2003	H1	Занесено из Японии	1
Колумбия	12/01-1/02	D9	Распространено из Венесуэлы	146
Индонезия (Ява)	7/2001- 5/2002	D9		
Индонезия (Ява)	4/2002	G3		
Таиланд	1/ 2002	D5		
Венесуэла	8/29/01-11/16/02	D9	Посетившие Европу	2501
Гуам	3/28/02- 5/10/02	D5	Неизвестный источник	9
Эль Сальвадор	5/2, 5/6/01	D7	связано с европейскими туристами	2
Турция	12/10/2000-3/16/01	D6	Установлено 12 изолятов	

Генотипирование изолятов вируса кори позволяет проследить пути передачи инфекции, а в случае импортированной кори - источник ввоза, что в совокупности с данными классической эпидемиологии помогает лучше контролировать заболевание. Так, например, использование генотипирования позволило американским специалистам проследить пути появления вируса кори в США и четко доказать эпидемические цепочки распространения вируса во время последних локальных вспышек заболевания.

На территории России до настоящего времени было зарегистрировано 4 генотипа вируса кори А [A20, A22, A23], D4 [A21, A24], D6 [A20] и H1 [М. Наумова – личное сообщение].

На территории Сибири молекулярными биологами ГНЦ ВБ «Вектор» генотипирование вируса кори началось в 1995 году, за это время были обнаружены генотипы А, D4 и D6 (Рис. 11).

Рис.11. Генотипы вируса кори, циркулирующие на территории Западной Сибири.



Нуклеотидные последовательности сибирских генотипов помещены в GenBank (Таблица 11).

Таблица 11. Нуклеотидные последовательности сибирских генотипов вируса кори 1995-2004 гг, помещенных в GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Nucleotide&itool=toolbar>)

Изолят (образца)	Генотип	Номер доступа (GenBank)	
		NP	H
MVs/Novosibirsk.RUS/40.95	A	AY647961	
Isolate Nov 1/96	A	Y13818	AY504625
Isolate Nov 2/96	A	Y17030	
Isolate Nov 3/96	A	Y17031	
MVs/Novosibirsk.RUS/48.97	A	AY647965	
MVs/Novosibirsk.RUS/12.98/1	A	AY647963	
MVs/Novosibirsk.RUS/12.98/2	A	AY647964	
MVs/Novosibirsk.RUS/15.98	A	AY647962	
MVs/Novosibirsk.RUS/48.00	A	AY643718	
MVs/Novosibirsk.RUS/48.00/2	A	AY643719	
MVs/Novosibirsk.RUS/03.01/1	A	AY643720	
MVs/Novosibirsk.RUS/03.01/2	A	AY643721	
MVs/Novosibirsk.RUS/06.01/1	A	AY643722	
MVs/Novosibirsk.RUS/06.01/2	A	AY643723	
MVs/Novosibirsk.RUS/45.02	A	AY647959	
MVs/Novosibirsk.RUS/10.03	A	AY647958	
MVs/Novosibirsk.RUS/1.04	A	AY647960	
Isolate Nov/97	D6	Y17032	
MVs/Novosibirsk.RUS/17.99	D6	AY640114	
MVs/Novosibirsk.RUS/47.99	D6	AY640115	
MVs/Novosibirsk.RUS/20.00	D6	AY643724	
MVs/Novosibirsk.RUS/05.03	D6	AY647957	AY523581
MVs/Novosibirsk.RUS/49.00	D4	AY641569	AY633620
MVs/Novosibirsk.RUS/21.03	D4	AY641570	



Руководящие принципы для организации мероприятий при вспышках кори

Раздел “Подготовка проб, полученных от больных с подозрением на корь, для лабораторных исследований”.

Женева, Швейцария

Май 1999

<http://www.who.int/emc>

1.1 Получение крови для определения антител класса М

Выбор времени

Правильный выбор времени получения образца относительно появления клинических признаков заболевания важен для интерпретации результатов и постановки точного диагноза. Оптимальный срок получения сыворотки крови для исследования иммуноферментным анализом на наличие антител класса М находится между 3 и 28 днем после появления сыпи.

Процедура забора крови:

- Кровь в количестве 5 мл забирают из вены в пробирку, маркированную для дальнейшей идентификация пациента и даты забора образца.
- Целая кровь должна быть центрифугирована при 1000хg в течение 10 минут, чтобы отделить сыворотку.
- Кровь до центрифугирования может храниться не более 24 часов при 4-8 °С.

Кровь не замораживается

Если нет возможности центрифугировать кровь, её оставляют при температуре 4-30 °С до образования сгустка, после этого сыворотку отбирают, следя за тем, чтобы в образец не попадали эритроциты.

- До момента отправки образца в исследовательскую лабораторию сыворотка хранится при 4-8 °С. Если сыворотка будет отправлена в исследовательскую лабораторию в срок более 7 сут, сыворотку следует заморозить и хранить при минус 20 °С.

При заборе образца очень важно документировать три даты:

- Дата последней прививки против кори
- Дата появления сыпи
- Дата сбора образца.

1.2. Вторые образцы крови

Второй образец может иногда требоваться при следующих обстоятельствах:

- первый образец, представленный для анализа на наличие антител класса М был собран за 3 дня до появления сыпи и оказался отрицательным в ИФА. Лаборатория может запрашивать второй образец на повторение IgM анализа;
- анализ на наличие антител класса М дает сомнительный результат;
- лечащий врач (клиницист) должен сделать категорический диагноз пациенту с подписанием отрицательного результата.

Выбор времени

Второй образец для выявления IgM может быть собран в любое время между 3 и 28 днями после появления сыпи. Забор второго образца 10 - 20 днями позже первого позволит лаборатории проверить нарастание антител класса G в сыворотке крови.

1.3 Получение мочи для выделения вируса

От 10 до 50 мл мочи собирается в пределах 7 дней после появления сыпи.

Утренние образцы предпочтительны.

Процедура забора

- Моча должна быть собрана в стерильный контейнер.
- Образец должен храниться при температуре 4-8 °С до центрифугирования.
- Центрифугирование должно быть сделано в пределах нескольких часов после забора.

1.4 Носоглоточный смыв для выделения вируса

Носоглоточный смыв для выделения вируса:

- должен быть собран как можно скорее после начала заболевания и не более, чем через 7 сут после появления сыпи, в это время вирус присутствует в смыве в высокой концентрации,
- должен быть помещен в специальную транспортную среду*,
- должен быть охлажден до 4-8⁰С и транспортирован в исследовательскую лабораторию в течение 48 часов.

Процедура сбора

Носоглоточный смыв может быть собран следующим образом:

- **аспирация:** в носовые пазухи с помощью пипетки вносится несколько миллилитров стерильного физиологического раствора (0.9% NaCl) и сразу собирается в пробирку, содержащую специальную транспортную среду*.
- **лаваж:** горло полощут небольшим объемом (2-4 мл) стерильного физиологического раствора (0.9% NaCl) и собирают жидкость в специальную транспортную среду*.
- **смыв:** стерильным тампоном протирают носоглотку, чтобы собрать отшелушивающиеся эпителиальные клетки. Тампон помещают в специальную транспортную среду*.

1.5 Получение лимфоцитов для выделения вируса

Вирус кори присутствует в лимфоцитах периферийной крови на ранних стадиях болезни, особенно в пределах первых 72 часов.

Процедура сбора

От 5 до 10 мл крови собирают из вены в пробирку с гепарином и немедленно перемешивают, чтобы предотвратить сворачивание крови. Гепаринизированная кровь должна транспортироваться в лабораторию немедленно при температуре 4-8 °С для выделения лимфоцитов.

*** Среда для транспортировки образцов**

Раствор Хенкса 500 мл

Сыворотка плодов коровы 10 мл

гентамицин сульфат 50 мг

амфотерицин В 250 ЕД

Разлить по 3 мл в стерильные пробирки или флаконы. Хранить при 4 °С, не замораживать.

Благодарности:

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича Владимиру Фёдоровичу Попову и с.н.с. доктору медицины Татьяне Николаевне Юнасовой за предоставленные контрольные препараты сравнения.

Авторы весьма признательны сотрудникам европейского бюро Всемирной Организации Здравоохранения и сотрудникам минской, ньюфаундлендской и виннипегской лабораторий глобальной лабораторной сети ВОЗ за оперативное и объективное проведение сравнительных испытаний тест-систем ИФА “Корь – IgM - ДС” и “Корь – IgG - ДС”.

Литература:

В обзоре использованы материалы обзоров, статей, интернет-сайтов:

- Fields Virology, 4th ed, Knipe & Howley, eds, Lippincott Williams & Wilkins, 2001,
- Зверев В.В., Маркушин С.Г., Юминова Н.В. Корь. СПб. 2003.
- Preblud, S.R. and Katz, S.L. (1988): Measles vaccine. p.182-222. In S.A. Plotkin and E.A. Mortimer (eds.), Vaccines. W.B. Saunders Press, Philadelphia
- Попов В.Ф. //Корь и коревая вакцина Л-16.- М., 2002.
- <http://www.med2000.ru/n3/n50.htm>
- <http://www.bio.ru/lib20.htm>, (Н.В.Юминова. Патогенез коревой инфекции и механизмы формирования противокоревой невосприимчивости).
- http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/measles/intl_geno_rslt.htm
- <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/txt001sswau.htm> (Schematic representation of the measles virus particle and mechanism of membrane fusion, Sibylle Schneider-Schaulies and Volker ter Meulen).
- <http://www.infectology.ru/nosology/infectious/viral/cor.asp>
- <http://www.gabrich.com/kor4.htm>, (Тихонова Н.Т. – руководитель Национального центра по надзору за корью, Отчет Национального научно-методического центра по надзору за корью за 2003 год)
- <http://medi.ru/doc/15b2002.htm> (Н.В. Медуницын, Вакцины календаря прививок, зарегистрированные в Российской Федерации)
- <http://medi.ru/doc/15b2301.htm> (Т.А. Бектимиров, Стратегия ВОЗ по глобальной ликвидации кори)
- <http://morbili.aptekaonline.ru/>
- <http://www.who.int/vaccines/en/vitamina.shtml>

-
- A1. a. [New@NATURE.COM](http://www.nature.com) MONDAY 7 MARCH 2005, (Published online: 4 March 2005; | doi:10.1038/Khamsi <http://www.nature.com/news/2005/050228/full/050228-16.html>)
b. WHO. Strategies for reducing global measles mortality. //Wkly Epidemiol. Rec. – 2000. №75. –P. 411-6.
- A2. Материалы VIII Всероссийского съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, РОСИНЭКС, 2002.
- A3. Enders J.F., Peebles T.C. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles.// Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954 Jun;86 (2):277-86.
- A 4. Measles epidemic attributed to inadequate vaccination coverage - Campania, Italy, 2002.//MMWR Morb. Mortal.Wkly. Rep. 2003 Oct 31;52(43):1044-7.
- A 5. Public health dispatch: measles epidemic--Majuro Atoll, Republic of the Marshall Islands, July 13-September 13, 2003.// MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2003 Sep 19;52(37):888-9
- A6. Maurer AM and Muhlemann K. Measles outbreaks in the Bern canton.// Schweiz. Med. Wochenschr., February 28, 1998; 128(9): 317-22.
- A7. Michael G. Landen, Michael Beller, Elizabeth Funk, Henry R. Rolka, and John Middaugh Measles Outbreak in Juneau, Alaska, 1996: Implications for Future Outbreak Control Strategies.//Pediatrics, Dec 1998; 102: 71.
- A8. Kingsbury D.W., Bratt M.A., Choppin P.W. et al.// Intervirology.- 1978.- Vol.10.- P. 137-152.
- A9. Schrag S. J., P. A. Rota, W. J. Bellini. Spontaneous Mutation Rate of Measles Virus: Direct Estimation Based on Mutations Conferring Monoclonal Antibody Resistance.//J. of Virology, 1999, Vol. 73, No. 1, p. 51-4.
- A10. Messling V., Zimmer G., Herrler G., Haas L., Cayyaneo R.. The Hemagglutinin of Canine Distemper Virus Determines Tropism and Cytopathogenicity.// J.of Virology, July 2001, Vol. 75, No. 14, p. 6418–27.
- A11. Takimoto T., Portner A. Molecular mechanism of paramyxovirus budding.// Virus Research, 106, 2004, 133–45.
- A12. D'Souza Rennie M. and D'Souza Ron. Vitamin A for the Treatment of Children with Measles—A Systematic Review.// Journal of Tropical Pediatrics Vol. 48 December 2002, P. 323- 7
- A13. Mori T., Sasaki K., Hashimoto H., Makino S. Molecular cloning and complete nucleotide sequences of genomic RNA of the AIK-C strain of attenuated measles virus. // Virus Genes., 1993, 7: 67-81.
- A14. Rota P.A., Bloom A.E., Vanchiere J.A., Bellini W.J. Evolution of nucleoprotein and matrix genes of wild-type strains of measles virus isolates from recent epidemics.// Virology, 1994, 198: 724-30.
- A15. Максимов Н.Л., Неверов А.А., Агафонов А.П., Карпенко Л.И., Ильичёв А.А., Игнатъев Г.М. Изучение иммуногенности и безопасности ДНК-вакцинации кори в эксперименте.//Вопр. вирусол., 2005, №1, С.4-8.
- A16. WHO (1998) Expanded programme of immunization - standartization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles. Weekly Epidemiological Record 74: 429-40.
- A17. Kremer JR, Fack F, Olinger CM, Mulders MN, Muller CP. Measles virus genotyping by nucleotide-specific multiplex PCR.// Clin. Microbiol. 2004, Jul;42(7):3017-22.

- A18. Nakayama T, Fujino M, Yoshida N. Molecular epidemiology of measles virus in Japan. // *Pediatr. Int.* 2004 Apr;46(2):214-23.
- A 19. Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update part II). // *Weekly epidemiological record. Geneva* 2001 August 17. №33 V.76 , pp 249-56.
- A 20. Santibanez S., Heider A., Gerike E., Agafonov A., Schreier E. Genotyping of measles virus isolates from Central Europe and Russia. // *J. of Med. Virol.* 1999, V.58, P.313-20.
- A 21. Маркушин С.Г., Коптяева И.Б., Бурчик М.А., Рота П. Генотипический анализ диких штаммов вируса кори, циркулирующих в России в 2000-2001гг. // *Материалы VIII Всероссийского съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.* – М., 2002.- Т.3.- С.299-300.
- A 22. Tikhonova N, Mamaeva T, Naumova M, Leschinskaja E, Volkov M, Martynenko I. Wild measles virus strain: Isolation and Identification. // *Acta Virol.*, 1992, 36:557-66.
- A 23. Jin L, Richards A, Brown DW. Development of a dual target-PCR for detection and characterization of measles virus in clinical specimens. // *Mol. Cell. Probes.* 1996 Jun;10(3):191-200.
- A 24. Маркушин С.Г., Коптяева И.Б., Рота П., Бурчик М.А., Седак Е.Ф. Генетическая характеристика диких штаммов вируса кори, циркулирующих на европейской территории России в период 1998-2002гг. // *Вопр. вирусол.*, 2004. Т 49.- №4.- С.12-5.

Публикации сотрудников ФГУП ГНЦ ВБ «Вектор» по теме:

- Агафонов А.П., Ничеухина С.Н., Мерзликн Н.В., Коломакова Е.А., Гончаров А.Н., Майданюк А.Г., Игнатъев Г.М. Сравнительное изучение методов определения антител к вирусу кори. // *Вопр. вирусол.*, 1997, N.1, с.44-7.
Agafonov AP, Nicheukhina SN, Merzlikin NV, Kolmakova EA, Goncharov AM, Popov VF, Maidaniuk AG, Ignat'ev GM. Comparative study of methods for determining antibodies to measles virus. // *Vopr Virusol.* 1997 Jan-Feb;42(1):44-7
- Nechaeva E.A., Varaksin N.A., Rjabicheva T.A., Kolokoltsova T.D., Ignatiev G.M., Agafonov A.P. "Development of production technology of live measles vaccine for peroral administration" (*Animal Cell Technology: from Vaccine to Genetic Medicine*, Kluwer Academic Publishers, M.J.T. Carrondo (eds), 1997, pp.197-202).
- Nechaeva E.A., Kashentseva E.A., Agafonov A.P., Varaksin N.A., Bondarenko V.N., Konstantinov A.P., Kitz I.V., Senkina T.Y., Zhilina N.V. "New form of the live measles vaccine for oral administration" (*Animal Cell Technology: New Developments-New Application*, Kluwer Academic Publishers, 1998, pp.573-5).
- Nechaeva EA, Kolokol'tsova TD, Kits IV, Zhilina NV, Sen'kina TIu, Usova SV, Iurchenko ND, Azaev MSh, Tsareva AA. Elaboration of live measles vaccine technology on human embryo lung diploid cell culture L-68. // *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 1998;(3):29-32
- S. Santibanez, A. Heider, E. Gerike, A. Agafonov, E. Schreier. Genotyping of measles virus isolates from Central Europe and Russia. // *J. of Med. Virol.* 1999, V.58, №3, P.313-20.
- Getmanova TN, Nechaeva EA, Kolokol'tsova TD. Morphology and formation of symplasts in cell cultures infected with measles virus. // *Vopr Virusol.* 2000 Sep-Oct;45(5):34-7.
- Nechaeva EA, Varaksin N, Ryabicheva T, Smolina M, Kolokoltsova T, Vilesov A, Aksenova N, Stankevich R, Isidorov R. Approaches to development of microencapsulated form of the live measles vaccine. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Nov;944:180-6.
- Stittelaar KJ, de Swart RL, Vos HW, van Amerongen G, Agafonov AP, Nechaeva EA, Osterhaus AD. Enteric administration of a live attenuated measles vaccine does not induce protective immunity in a macaque model. // *Vaccine*, 2002 Jul 26;20(23-24):2906-12.
- Агафонов А.П., Каменева С.Н., Игнатъев Г.М. Штамм вируса кори NovO/96 для получения антигена - компонента тест-системы и иммуноферментная тест-система для диагностики антител к вирусу кори. Патент RU № 2230785 С2. Дата подачи 17 июня 2002.
- Getmanova TN, Zaitsev BN, Riabicheva TG, Varaksin NA, Nechaeva EA. Morphology of the microencapsulated form of measles vaccine based on pH-dependent polymers. // *Vopr Virusol.* 2003 Mar-Apr;48(2):4-8
- Bukin E.K., Atrasheuskaja E.A., Kameneva S.N., Maksimov N.L., Agafonov A.P., Ignatiev G.M. Evaluation of measles-specific immunity in a high-risk group. // *Clin. Microbiol. And Infection.* 2004.- Volume 10, Supp. 3.- P. 340.
- Агафонов А.П., С.Н. Каменева, О.А. Агафонова, А.А. Неверов, Г.М. Игнатъев. Изучение вирусологических и иммунологических показателей у больных рассеянным склерозом. // *Вестник РАМН*, 2004.- №8.- Стр.3-6.
- Agranovski I. E., A. S. Safatov, A. I. Borodulin, O. V. Pyankov, V. A. Petrishchenko, A. N. Sergeev, A. P. Agafonov, G. M. Ignatiev, A. A. Sergeev, and V. Agranovski. Inactivation of Viruses in Bubbling Processes Utilized for Personal Bioaerosol Monitoring. // *Applied and Environmental Microbiology*, Dec. 2004, Vol. 70, No. 12 , p. 6963–7.
- Максимов Н.Л., Неверов А.А., Агафонов А.П., Карпенко Л.И., Ильичёв А.А., Игнатъев Г.М. Изучение иммуногенности и безопасности ДНК-вакцинации кори в эксперименте. // *Вопр. вирусол.*, 2005, №1, Стр.4-8.