

В ПОМОЩЬ ВИРУСОЛОГУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

Е.В. Отрашевская¹, М.В. Кулак², А.В. Отрашевская³, И.А. Карпов³, Е.Г. Фисенко⁴, Г.М. Игнатьев¹

Трансмиссия вакцинных штаммов вируса паротита

¹ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, 115088, Москва; ²University of Iowa, Department of Surgery, Iowa City, Iowa 52242–1086, USA; ³Белорусский государственный медицинский университет, 220116, Минск; ⁴Центр гигиены и эпидемиологии, 220013, Минск, Беларусь

Проведено эпидемиологическое и лабораторное исследование случаев передачи вакцинных штаммов вируса паротита (ВП). Наиболее вероятным источником ВП в домашних очагах были дети, впервые привитые вакцинами, содержащими штаммы ВП Ленинград-Загреб и Ленинград-3. Все случаи передачи вакцинного штамма ВП были лабораторно подтверждены методом ОТ-ПЦР с последующим рестрикционным анализом.

Ключевые слова: *передача вакцинного штамма; паротит.*

Mumps vaccine virus transmission

A. V. Atrasheuskaya, M. V. Kulak, A. V. Atrasheuskaya, I. A. Karpov, E. G. Fisenko, G. M. Ignatyev

¹ Microgen Scientific-Manufacturing Association, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

² Department of Surgery, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA; ³ Belarus State Medical University, Minsk, Belarus;

⁴ Center for Hygiene and Epidemiology, Minsk, Belarus

In this work we report the mumps vaccine virus shedding based on the laboratory confirmed cases of the mumps virus (MuV) infection. The likely epidemiological sources of the transmitted mumps virus were children who were recently vaccinated with the mumps vaccine containing Leningrad-Zagreb or Leningrad-3 MuV. The etiology of the described cases of the horizontal transmission of both mumps vaccine viruses was confirmed by PCR with the sequential restriction analysis.

Key words: *vaccine virus transmission; mumps.*

Трансмиссия аттенуированных вакцинных штаммов от иммунизированных лиц близким контактам описана для целого ряда вакцин, таких как вакцина против гепатита А, полиомиелитная вакцина, вакцина против ветряной оспы, коревая и паротитная вакцины [4–7, 9–11, 14, 19–22]. Имеются сообщения о достаточном количестве случаев выделения вируса паротита (ВП) из клинических образцов от лиц, иммунизированных вакцинами, содержащими штаммы ВП Ленинград-3 (Л-3), Ленинград-Загреб (Л-Загреб), Урабе АМ9 [3, 4, 12, 16, 23, 25]. Факты горизонтальной трансмиссии вакцинного штамма ВП от вакцинированных детей близким контактам зарегистрированы и лабораторно подтверждены для штаммов Л-3, Л-Загреб и Урабе АМ9 [4, 9, 22, 23].

В данной работе описано эпидемиологическое, клиническое и лабораторное исследование случаев горизонтальной трансмиссии вакцинных штаммов ВП Л-3 и Л-Загреб. Симптоматические случаи горизонтальной трансмиссии вакцинных штаммов ВП были выявлены в результате мониторинга острой паротитно-вирусной инфекции (ПВИ) в Новосибирске в 2002–2004 гг. и Минске в 2010–2011 гг. В Новосибирске вакцинация против ВП проводится с использованием препаратов российского производства: паротитной или паротитно-коревой вакцин, содержащих штамм ВП Л-3. В Минске для вакцинации против ВП с 1986 по 1996 г. применяли препараты российского производства, затем до 2006 г. – трехвалентную вакцину «Тримовакс» производства компании «Санофи Пастер», содержащую штамм ВП Урабе АМ9, и с 2006 г. детское население иммунизируют трехвалентной вак-

циной индийского производства («Серум Институт»), содержащей штамм ВП Л-Загреб.

Материалы и методы

В исследование вошли пациенты с клиническими признаками острой ПВИ (7 пациентов в Минске и 6 пациентов в Новосибирске). При эпидемиологическом расследовании каждого случая, включенного в данное исследование, контакт с другими больными ПВИ выявлен не был. Однако у всех пациентов в этом исследовании был зарегистрирован близкий контакт с детьми, недавно вакцинированными против паротита; ПВИ развилась через 15–34 дня после иммунизации близкого контакта. От взрослых пациентов и родителей детей было получено добровольное согласие на участие в исследовании. Исследования были согласованы с локальными этическими комитетами. Данные о возрасте, иммунологическом статусе, а также о контактных лицах, явившихся источником инфекции, представлены в табл. 1. В Новосибирске проводилось лабораторное обследование контактных лиц в домашних очагах в течение 21 сут после выздоровления заболевших.

От всех пациентов и обследованных контактов были собраны парные образцы сыворотки крови и слюны. Образцы сывороток хранили при -80°C до одномоментного проведения исследований. В сыворотке крови определяли титр специфических IgM, IgG, авидность IgG с использованием коммерческих наборов ИФА («Enzygnost», «Siemens Healthcare Diagnostics Inc.») согласно инструкции. Оценку авидности специфических IgG проводили по ранее описанной методике [2, 17].

Контактная информация:

Отрашевская Елена Викторовна, e-mail: e.v.otrashevskaya@microgen.ru

Индекс авидности (ИА) определяли как процентное соотношение абсорбции до и после обработки мочевиной. Использовали установленную систему оценки ИА для противопаротитных IgG: ИА ≤ 31% – низкий, ИА ≥ 32% – высокий [2].

С помощью ИФА тест-систем «Novagnost Parainfluenza 1/2/3 IgG» и «Enzygnost Anti-EBV/IgM» («Siemens Healthcare Diagnostics Inc.») проводили дифференциальную диагностику с острыми заболеваниями, вызванными вирусами парагриппа типов 1–3 и вирусом Эпштейна–Барр. В данное исследование включили только пациентов и контактных лиц с отрицательными серологическими результатами.

РНК выделяли из клинических образцов слюны и крови с использованием QIAGEN RNeasy mini kit («Qiagen», Германия). Полученные образцы РНК были использованы в ОТ-ПЦР. Реакцию и учет результатов ПЦР-анализа выполняли в соответствии с методическими указаниями [1].

В лотах вакцин, применявшихся в данный период для иммунизации, определяли титр ВП. Средние значения титров вируса в исследованных лотах вакцин выражали как среднее арифметическое (M) ± стандартное отклонение (SD). Статистический анализ проводили по t -критерию Стьюдента (two-tailed, paired). Статистическую достоверность определяли как $p \leq 0,05$ [18].

Результаты

Эпидемиологическое расследование выявило наиболее вероятные источники инфекции, которыми оказались дети в возрасте до 4 лет после проведения первичной иммунизации против ВП. Состояние вакцинированных детей – источников ПВИ, – осталось без изменений после проведенной процедуры, за исключением ПМ7 (см. табл. 1).

Острая ПВИ развилась у заболевших контактов в пределах 15–34 дней после вакцинации предполагаемого источника. Все заболевшие в данном исследовании были ранее привиты лишь однократно или не были привиты вообще, за исключением ПН1 (см. табл. 1). Клинический диагноз был поставлен на основании клинических симптомов участковым терапевтом или педиатром. Только пациент ПМ4 был госпитализирован в связи с тяжелым

течением инфекции. Пациенты ПН5 и ПН6 не имели специфических IgM, а также классического 4-кратного увеличения титра специфических IgG. Отсутствие классических лабораторных признаков острой ПВИ у ПН5 и ПН6 можно объяснить достаточно высокими (пограничными) значениями ИА [2, 17]. Остальные пациенты были сероположительными при первом обследовании, а их ИА был низким (< 32%), что является признаком первичного иммунного ответа. Клинический диагноз у всех пациентов был также подтвержден с помощью метода ОТ-ПЦР.

Заболевшими в результате инфицирования штаммом ВП Л-Загреб были взрослые, за исключением одного 4-летнего ребенка (ПМ7), а заболевшими в результате инфицирования штаммом ВП Л-3 были исключительно дети (см. табл. 1). Как видно из табл. 2, заболевание в целом протекало тяжелее в случае заражения штаммом ВП Л-Загреб. У пациента ПМ4 течение ПВИ осложнилось развитием менингита и панкреатита. Несколько более тяжелое течение заболевания в минской группе можно объяснить возрастом пациентов и состоянием иммунной системы. Все взрослые пациенты не имели определяемых титров специфических IgG или имели их на минимальном уровне, например ПМ4 и ПМ7. При этом дети из новосибирской группы имели достаточно высокие титры специфических IgG, кроме ПН4 (см. табл. 2).

Из 13 обследованных близких контактов в домашних очагах в Новосибирске у 5 было отмечено субклиническое течение ПВИ (табл. 3). Диагноз субклинического течения ПВИ был поставлен на основании достоверного увеличения двух специфических лабораторных показателей: специфических IgG и ИА в парных сыворотках [8, 15, 24]. У троих из пяти контактных лиц – О/ПМ1, М/ПМ3 и М/ПМ5 – образцы слюны были положительными в реакции ОТ-ПЦР на данном этапе. У двух контактных лиц – С/ПМ1 и С/ПМ2 – был отмечен только рост специфических IgG. Этот факт был расценен как бустерный эффект вследствие контакта с ВП. У оставшихся 6 контактных лиц не были отмечены какие-либо изменения специфических показателей.

Была измерена специфическая активность лотов вакцин, использовавшихся для иммунизации детей, явив-

Таблица 1

Данные анамнеза пациентов и вакцинированных контактов, явившихся источником паротитно-вирусной инфекции

Пациент	Возраст, годы	Пол	Вакцинация против паротита	Инкубационный период, дни*	Контакт/возраст	Вакцинация/состояние после вакцинации
ПМ1	26	Ж	В1, штамм Л-3	31	Дочь/1 год	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ2	28	Ж	В1, штамм Л-3	21	Дочь/1 год	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ3	31	Ж	Н/В	34	Сын/1 год	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ4	30	Ж	Н/В	29	Сын/1 год	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ5	32	М	Н/В	32	Сын/1 год	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ6	39	Ж	Н/В	30	Сын/1 год	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ7	4	М	В1, штамм Урабе АМ-9	31 (17 дней после появления симптомов у брата)	Брат/1 год	В1, штамм Л-Загреб/односторонний паротит
ПН1	13	М	В2, штамм Л-3	15	Одноклассник/14 лет	В1, штамм Л-3/здоров
ПН2	1 год 7 мес	М	В1, штамм Л-3	20	Одногруппник/1 год 4 мес	В1, штамм Л-3/здоров
ПН3	3	М	В1, штамм Л-3	28	Одногруппник/3 года	В1, штамм Л-3/здоров
ПН4	3	Ж	В1, штамм Л-3	19	Одногруппник/3 года	В1, штамм Л-3/здоров
ПН5	3	М	В1, штамм Л-3	24	Одногруппник/3 года	В1, штамм Л-3/здоров
ПН6	5	М	В1, штамм Л-3	22	Одногруппник/6 лет	В1, штамм Л-3/здоров

Примечание. ПМ – пациент в Минске, ПН – пациент в Новосибирске; В1 – однократная вакцинация; В2 – двукратная вакцинация; Н/В – не вакцинирован; штамм Л-3 – паротитная вакцина российского производства; штамм Л-Загреб – паротитный компонент трехвалентной вакцины «Серум Института» Индии; штамм Урабе АМ9 – паротитный компонент вакцины «Тримовакс» компании «Санофи Пастер»; * – относительно даты вакцинации контактного лица, предполагаемого источника инфекции.

Клинико-лабораторная характеристика симптоматических случаев горизонтальной трансмиссии вакцинного штамма паротита

Пациент	IgM	IgG ₁ /IgG ₂ , титр	ИА, %	ПЦР	Симптомы	Вакцинация/состояние после вакцинации
ПМ1	+	- / 1:1200	-	+	Односторонний паротит	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ2	+	- / 1:1300	-	+	Односторонний паротит, фебрилитет	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ3	+	- / 1:2000	-	+	Двусторонний паротит	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ4	+	1:400 / 1:1200	16	+	Двусторонний паротит, фебрилитет, менингит, панкреатит	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ5	+	- / 1:800	-	+	Односторонний паротит	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ6	+	- / 1:2400	-	+	Двусторонний паротит, фебрилитет	В1, штамм Л-Загреб/здоров
ПМ7	+	1:600 / 1:1200	22	+	Односторонний паротит, фебрилитет	В1, штамм Л-Загреб/односторонний паротит
ПН1	+	1:2500/1:7600	28	+	Односторонний паротит, субфебрилитет	В1, штамм Л-3/здоров
ПН2	+	1:2200/1:10420	23	+	Двусторонний паротит, субфебрилитет	В1, штамм Л-3/здоров
ПН3	+	1:8800/1:16200	23	+	Односторонний паротит, субфебрилитет	В1, штамм Л-3/здоров
ПН4	+	-/1:200	-	+	То же	В1, штамм Л-3/здоров
ПН5	-	1:3200/1:4900	32	+	Односторонний паротит	В1, штамм Л-3/здоров
ПН6	-	1:1500/1:1900	30	+	То же	В1, штамм Л-3/здоров

Примечание. IgM, IgG₁ и ИА измеряли в образце сыворотки крови, полученном в первые 4 дня после появления первых симптомов острого заболевания. IgG₂ измеряли в образце сыворотки крови, полученном на 10–14-й день после появления первых симптомов острого заболевания. ОТ-ПЦР проводили с образцами РНК, выделяемой из всех образцов, однако положительными оказались только образцы слюны, а у ПМ4 – и образцы спинномозговой жидкости.

шихся источником горизонтальной трансмиссии вакцинных штаммов ВП, а также для сравнения – лотов, использованных в данный период для профилактики паротита, но не связанных со случаями горизонтальной трансмиссии. Так, в лотах вакцины, содержащей штамм ВП Л-Загреб (3 лота), связанных со случаями горизонтальной трансмиссии в Минске, титр вируса в 1 дозе был в среднем $4,92 \pm 0,2$ lg ТЦД₅₀, а титр вируса в лотах вакцины (3 лота, выбранных вслепую), применявшихся в это же время и не связанных со случаями горизонтальной трансмиссии, составил в среднем $4,65 \pm 0,23$ lg ТЦД₅₀ ($p < 0,04$). При этом производитель заявляет минимальную специфическую активность на 1 дозу вакцины Л-Загреб 3 lgТЦД₅₀. В лотах вакцины, содержащей штамм ВП Л-3 (4 лота), связанных со случаями горизонтальной трансмиссии в Новосибирске, титр вируса в 1 дозе был в среднем $5,08 \pm 1,2$ lg ТЦД₅₀, а титр вируса в лотах вакцины (4 лота, выбранных вслепую), применявшихся в это же время и не связанных со случаями горизонтальной трансмиссии, составил в среднем $4,7 \pm 1,21$ lg ТЦД₅₀ ($p < 0,01$). Производитель вакцины Л-3 заявляет минимальную специфическую активность на 1 дозу $4,3$ lg ТЦД₅₀.

Обсуждение

В литературе имеются данные о развитии симптоматической ПВИ вследствие горизонтальной трансмиссии вакцинного штамма ВП [4, 9, 23]. Н. Sawada и соавт. [22] в 1993 г. впервые описали передачу вакцинного штамма ВП Урабе АМ9 от вакцинированного ребенка с развившимся после иммунизации паротитом здоровой младшей сестре [22]. За последние годы появился ряд публикаций, посвященных горизонтальной трансмиссии вакцинных штаммов ВП Л-3 и Л-Загреб от вакцинированных близким контактам с последующим развитием острой ПВИ и даже асептического менингита [4, 9, 22–24]. Более того, случаи горизонтальной симптоматической трансмиссии вакцинного штамма ВП регистрируются даже у ранее вакцинированных лиц [9, 23]. Данный феномен наблюдался и в нашем исследовании.

Трансмиссия вакцинного штамма описана в литературе для целого ряда вакцин [4–6, 9–11, 14, 19–22, 25]. Возможность репликации и выделения вакцинных штаммов иммунизированными лицами была показана ранее [14, 16, 19]. Частота трансмиссии вакцинного штамма и ее

Таблица 3

Клинико-лабораторные данные о контактных лицах из домашнего очага вакцинированных детей, явившихся источником инфекции

Контакты из домашнего очага	IgM	IgG ₁ /IgG ₂ , титр	ИА ₁ /ИА ₂ , %	ПЦР	Течение ПВИ
М/ПН1	-	1:1000/1:3100	22/28	-	Субклиническое
О/ПН1	-	1:500/1:1300	18/24	+	"
С/ПН2	-	1:1200/1:3900	30/36	-	"
М/ПН3	-	1:4700/1:10500	52/60	+	"
М/ПН5	-	1:1700/1:3000	40/48	+	"
С/ПН1	-	1:1400/1:2900	53/54	-	Бустер
С/ПН2	-	1:2400/1:3200	33/34	-	"
М/ПН2	-	1:3000/1:3100	37/38	-	-
О/ПН2	-	1:300/1:300	73/73	-	-
М/ПН4	-	1:500/1:500	44/45	-	-
Б/ПН4	-	1:200/1:200	43/43	-	-
Д/ПН4	-	1:3200/1:3100	52/51	-	-
М/ПН6	-	1:400/1:400	46/46	-	-

Примечание. М – мать, О – отец, С – сестра, Б – бабушка, Д – дядя. IgM, IgG₁ и ИА₁ измеряли в образце сыворотки крови, взятом одновременно с образцами от соответствующего пациента в домашнем очаге, IgG₂ и ИА₂ измеряли в образце сыворотки крови контакта, полученном на 21-й день после выздоровления соответствующего пациента в домашнем очаге. ОТ-ПЦР проводили с образцами РНК, выделяемой из крови и слюны, однако положительными оказались только образцы слюны.

последствия могут зависеть от ряда причин. Признано, что иммунизация аттенуированными штаммами кори и паротита сопровождается развитием субклинической формы инфекции у вакцинированных лиц [13]. Таким образом, весьма вероятна некоторая степень репликации и выделения вируса реципиентом живой вакцины. В развитии трансмиссии вакцинного штамма имеет значение чувствительность близких контактных лиц в результате отсутствия/утраты или значительного снижения специфического иммунитета. На наш взгляд, одной из причин высокой антигенной нагрузки на чувствительное контактное лицо может являться высокий титр ВП в дозе вакцины, введенной реципиенту. В данном исследовании, как и в предыдущем [4], была выявлена двукратная разница в специфической активности лотов вакцины, связанных со случаями горизонтальной трансмиссии вакцинного штамма ВП. Данный факт, по нашему мнению, в некоторых случаях может явиться причиной повышенной реактогенности вакцин против паротита, а также вероятной причиной трансмиссии вакцинного штамма. Производители вакцин против ВП чаще всего гарантируют минимальный эффективный уровень специфической активности вакцины, не ограничивая ее верхний предел.

Следует отметить, что вакцинированные дети, будучи источником инфекции, сами часто не заболевают ПВИ. Данный факт позволяет предположить, что вакцинный штамм ВП может претерпевать некоторую реверсию при прохождении пассажей через реципиента и близкий контакт. Это предположение требует дополнительных исследований. До сих пор только для вируса Урабе AM9 была обнаружена разница в структуре гена HN между вакцинным штаммом и штаммом, выделенным от пациента с вакцино-ассоциированным менингитом [3].

Таким образом, феномен горизонтальной трансмиссии штаммов ВП является доказанным, однако малоизученным. Для изучения причин горизонтальной трансмиссии вакцинного штамма ВП необходимо постоянное наблюдение за членами семьи детей после иммунизации, тщательное эпидемиологическое расследование каждого случая ПВИ, лабораторная дифференциальная диагностика, а также сравнительное изучение полного генома вакцинного штамма ВП относительно штаммов, выделенных от контактных лиц.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Дифференциальная диагностика эпидемического паротита и поствакцинальных осложнений при применении вакцин против паротита на основе штаммов Ленинград-3 (Л-3) и Л-Загреб методом ОТ-ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Методические рекомендации. Москва, 2009. [Differential diagnostic of mumps and vaccine-related complications when applied vaccines against mumps based on Leningrad-3 and L-Zagreb strains by RT-PCR method with following restriction analysis. Metodicheskiye rekomendatsii. Moscow, 2009.] (in Russian).
2. *Atrasheuskaya A.V., Kulak M. V., Rubin S., Ignatyev G. M.* Mumps vaccine failure investigation in Novosibirsk, Russia, 2002–2004. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13(7): 670–6.
3. *Amexis G., Fineschi N., Chumakov K.* Correlation of genetic variability with safety of mumps vaccine Urabe AM9 strain. *Virology.* 2001; 287 (1): 234–41.
4. *Atrasheuskaya A.V., Neverov A.A., Rubin S., Ignatyev G.M.* Horizontal transmission of the Leningrad-3 live attenuated mumps vaccine virus. *Vaccine.* 2006; 24: 1530–6.
5. *Brunell Ph.-A., Argaw T.* Chickenpox attributable to a vaccine virus contracted from a vaccinee with zoster. *Pediatrics.* 2000; 106: e28.
6. *Huang X., Cao Y., Tan S.* Horizontal transmission of live attenuated hepatitis A vaccine virus. *Zhonghua Yi Xue Zhi.* 2001; 8: 465–7.
7. *Fox J.P., Hall C.E.* Experimental studies with vaccine strains of polioviruses. In: *Viruses in families: surveillance of families as a key to epidemiology of virus infections.* Littleton: MA: PSG Publishing Company, Inc.; 1980: 152–95.
8. *Huiss S., Damien B., Schneider F., Muller C.P.* Characteristics of asymptomatic secondary immune response to measles virus in late convalescent donors. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 109: 416–20.
9. *Kaic B., Gjenero-Margan I., Aleraj B., Ljubin-Sternak S., Vilibić-Čavlek T., Kilvain S.* et al. Transmission of the L-Zagreb mumps vaccine virus, Croatia 2005–2008. *Eurosurveillance.* 2008; 13: 496.
10. *Kaic B., Gjenero-Margan I., Aleraj B., Vilibić-Čavlek T., Santak M., Cvitković A.* et al. Spotlight on measles 2010: excretion of vaccine strain measles virus in urine and pharyngeal secretions of a child with vaccine associated febrile rash illness, Croatia, 2010. *Euro-Surveillance.* 2010; 15(35): 1–2.
11. *LaRussa Ph., Steinberg Sh., Meurice F., Gershon A.* Transmission of vaccine strain varicella-zoster virus from a healthy adult with vaccine-associated rash to susceptible household contacts. *J. Infect. Dis.* 1997; 176 (4): 1072–5.
12. *Litman N., Baum S.G.* Chapter 154: mumps virus. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 6th ed. Elsevier; 2006.
13. Measles, Mumps, and Rubella Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. CDC.* 1998; 47: RR-8.
14. *Morfin F., Beguin A., Lina B., Thouvenot D.* Detection of measles vaccine in the throat of a vaccinated child. *Vaccine.* 2002; 20(11–12): 1541–3.
15. *Muller C.P., Huiss S., Schneider F.* Secondary immune responses in parents of children with recent measles. *Lancet.* 1996; 348: 1379–80.
16. *Nagai T., Nakayama T.* Mumps vaccine virus genome is present in throat swabs obtained from uncomplicated healthy recipients. *Vaccine.* 2001; 19: 1353–5.
17. *Narita M., Matsuzono Y., Takekoshi Y.* et al. Analysis of mumps vaccine failure by means of avidity testing for mumps virus-specific immunoglobulin G. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1998; 5: 799–803.
18. *Norman G.R., Streiner D.L.* Biostatistics. The bare essentials. 2nd Ed. London; 2000: 324.
19. *Rota P.A., Khan A.S., Durigon E., Yuran T., Villamarzo Y.S., Bellini W.J.* Detection of measles virus RNA in urine specimens from vaccine recipients. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33(9): 2485–8.
20. *Salzman M.B., Sharrar R.G., Steinberg S., LaRussa P.* Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J. Pediatr.* 1997; 131: 151–4.
21. *Santoshkumar A.* Transmission of live vaccine viruses from vaccinated persons to others. *Indian Pediatr.* 2000; 7: 794–5.
22. *Sawada H., Yano S., Oka Y., Togashi T.* Transmission of Urabe mumps vaccine between siblings. *Lancet.* 1993; 342(8867): 371.
23. *Tešović G., Poljak M., Kocjan B.J., Seme K., Vukić B.T., Sternak S.L.* et al. Horizontal transmission of the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain: a report of three cases. *Vaccine.* 2008; 26 (16): 1922–5.
24. *van Binnendijk R.S., van den Hof S., van den Kerkhof H., Kohl R.H.G., Woonink F., Berbers G.A.M.* et al. Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infection during an outbreak of measles in the Netherlands. *J. Infect. Dis.* 2003; 188: 898–903.
25. *Vukić B.T., Pavić I., Milotić I., Slavuljica I.* Aseptic meningitis after transmission of the Leningrad-Zagreb mumps vaccine from vaccinee to susceptible contact. *Vaccine.* 2008; 26(38): 4879.

Поступила 17.09.12