

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВАКЦИН
И СЫВОРОТОК ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА»

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Журавлев Павел Иванович

**Эпидемиологические особенности кори и поствакцинального иммунитета
у медицинских работников**

3.2.2. Эпидемиология

3.2.7. Иммунология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Костинов Михаил Петрович
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Филатов Николай Николаевич
доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Состояние проблемы коревой инфекции в современных условиях	14
1.1.1. Распространенность и социальная значимость коревой инфекции	14
1.1.2. Успехи вакцинации против кори	15
1.1.3. Расширенная программа иммунизации и национальные программы мероприятий по элиминации кори	18
1.1.4. Заболеваемость корью в мире на современном этапе	20
1.1.5. Современные особенности эпидемического процесса кори в Российской Федерации	23
1.1.6. Внутрибольничная заболеваемость	26
1.1.7. Гуморальный и клеточный иммунный ответ	30
1.1.8. Особенности и различия в формировании гуморального иммунитета к кори у мужчин и женщин	35
1.1.9. Популяционный иммунитет к вирусу кори	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Характеристика групп добровольцев	43
2.2. Организация исследования	44
2.3. Дизайн исследования	46
2.4. Материалы исследования	49
2.4.1. Карты эпидемиологических исследований, статистические формы	49
2.4.2. Сыворотки крови	50
2.4.3. Вакцинный препарат	50
2.5. Методы исследования	51
2.5.1. Эпидемиологические методы исследования	51
2.5.2. Иммунологические методы исследования	51
2.5.3. Статистические методы	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	56

3.1. Эпидемиологические особенности заболеваемости корью медицинских работников в городе Москве	56
3.2. Уровень коллективного иммунитета к вирусу кори у работников лечебного учреждения.....	61
3.3. Распределение уровней IgG-антител к вирусу кори среди различных возрастных групп сотрудников лечебного учреждения.....	67
3.4. Сравнение напряженности гуморального иммунитета к кори у мужчин и женщин, работающих в лечебном учреждении	70
3.5. Напряжённость гуморального иммунитета к кори у сотрудников родильного отделения.....	76
3.6. Исследование напряженности гуморального иммунитета к кори у работников лечебного учреждения после проведения вакцинации	79
3.7. Уровни противокоревых антител субклассов IgG ₁ , IgG ₃ , IgG ₄ до и после вакцинации.....	84
3.8. Анализ распределения субклассов IgG ₁ -, IgG ₃ -, IgG ₄ -антител до и после вакцинации в различных возрастных группах	91
3.9. Уровни противокоревых антител субклассов IgG ₁ , IgG ₃ , IgG ₄ у серопозитивных сотрудников	97
3.10. Сопоставление напряженности гуморального иммунитета к кори с заболеваемостью корью в различных возрастных группах	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

До начала пандемии новой коронавирусной инфекции наблюдался значительный рост заболеваемости корью, как в Европейском регионе, так и во всем мире. В 2019 году значительное увеличение заболеваемости наблюдалось в странах Юго-Восточной Азии, Африканского континента. Настоящая эпидемия кори разразилась в Республике Конго, Нигерии и Мадагаскаре, где было зарегистрировано более 150 тыс. случаев инфекции. Рост заболеваемости отмечался и в Европе. Наиболее высокие показатели регистрировались в Казахстане, Грузии, Киргизии, Украине - странах непосредственно граничащих с территорией Российской Федерации [12]. В России, начиная с 2017 года, также отмечалась тенденция к увеличению заболеваемости корью. В 2019 году было зарегистрировано 4491 случаев инфекции, заболеваемость составила 3,06 на 100 тыс. населения, превысив показатель 2018 года в 1,8 раза [Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях, 2020]. По данным ВОЗ, корь по-прежнему остается одной из основных причин детской смертности в мире [12]. Возрастная структура заболеваемости в нашей стране на современном этапе характеризуется тем, что наиболее высокие показатели регистрируются у детей в возрасте до 1 года, доля взрослых лиц в структуре заболеваемости составляет от 36 до 48%, а наибольший вклад в заболеваемость вносят лица в возрасте 25-39 лет [12, 13, 35]. С начала 2020 года на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции заболеваемость корью в России резко снизилась и в 2021-2022 годах регистрировалась спорадическая заболеваемость [Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях, 2021, 2022]. Особенностью течения кори у взрослого населения является резко выраженная гипертермия и интоксикация при относительно слабом катаральном синдроме, преобладание тяжелых и среднетяжелых клинических форм заболевания [12, 13].

В настоящее время в Европейском регионе вакцинацию против кори проходят больше детей, чем когда-либо раньше. Вместе с тем, эти высокие показатели вакцинации неравномерно распределяются как между странами, так и в пределах стран, в результате чего все более многочисленные группы людей оказываются уязвимыми перед инфекцией. Резкому росту заболеваемости в 2018 году предшествовало достижение Европейским регионом рекордно высокого охвата второй дозой противокоревой вакцины [12].

В Российской Федерации в структуре заболеваемости большая часть случаев регистрируется у непривитых и у лиц без прививочного анамнеза. Однако ежегодно 15-20% заболевших приходится на вакцинированных и ревакцинированных, а в отдельные годы их доля составляет до 30% [98]. Установлено, что поствакцинальный иммунитет оказывается менее стойким и напряженным, чем постинфекционный. Поэтому в ряде случаев вакцинации, проведенной в детском возрасте, может быть недостаточно для формирования стойкой пожизненной защиты [23].

При продолжающемся осложнении эпидемиологической ситуации по кори, как в стране, так и в мире, представляется целесообразным изучить иммунную прослойку к вирусу кори в различных половозрастных и социальных группах и выделить группы риска наиболее подверженные инфицированию.

Кроме того, особую обеспокоенность вызывает ежегодно регистрируемая внутрибольничная заболеваемость корью, как среди пациентов, так и среди сотрудников медицинских организаций. Что касается степени защищенности против кори медицинских работников, как зарубежные, так и отечественные исследования показывают, что в целом 8-12% медицинских работников не имеют защитных титров антител, наибольшая доля серонегативных лиц наблюдается в группе от 20 до 40 лет, достигая уровня 19-30% [53]. На современном этапе влияние гендерных и возрастных различий на уровень антител к вирусу кори изучено недостаточно, ввиду ограниченного количества публикаций и противоречивости имеющихся выводов. Данная проблема требует детального изучения для

выработки дальнейшей тактики управления эпидемическим процессом кори в медицинских организациях.

Степень разработанности темы исследования

Вакцинация против кори широких слоев населения, внедренная в практику большинства стран Европы и Америки в 70-х годах XX века, радикально изменила ход эпидемического процесса и его основные характеристики. Однако, на современном этапе в условиях ограниченной циркуляции дикого штамма вируса в популяции, вопрос эффективности и достаточности двукратной вакцинации против кори сейчас как никогда актуален. Значительный рост заболеваемости корью, как в Европейском регионе, так и в мире требует детального изучения эпидемического процесса кори и популяционного иммунитета к данной инфекции для выработки оптимальной стратегии вакцинопрофилактики в сложившихся условиях. В частности отмечается рост числа случаев внутрибольничной заболеваемости, как среди пациентов, так и среди сотрудников медицинской организации, несмотря на то, что все медицинские работники (до 55 лет) подлежат двукратной иммунизации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок [78]. Прояснить причину заболеваемости медицинских работников могло бы исследование гуморального иммунитета у сотрудников МО и изучение структуры заболеваемости с целью определения факторов риска. Однако весьма ограниченное количество публикаций по теме заболеваемости корью работников медицинских организаций не позволяет выработать эффективную стратегию управления эпидемическим процессом кори в медицинских организациях на современном этапе [116, 123, 162].

Одним из факторов риска заболеваемости корью на современном этапе определенно является возраст, в связи, с чем медицинским работником старше 55 лет вакцинация против кори не показана [78, 185, 187]. Однако данная рекомендация не пересматривалась с 2016 года, и медицинские работники,

которым в 2016 году было 48 лет, в 2024 году уже не подлежат вакцинации. Таким образом, изучение возрастной структуры заболеваемости медработников и коллективного гуморального иммунитета против кори в зависимости от возраста является актуальным для принятия управленческих решений. Учитывая ограниченное количество публикаций по оценке влияния гендерных различий на уровень антител к вирусу кори и противоречивость имеющихся выводов, данная проблема требует дальнейшего изучения. Вероятно, выявление таких различий может способствовать усовершенствованию тактики вакцинации с целью увеличения иммунной прослойки к данной инфекции, а лиц мужского или женского пола, в зависимости от результата, отнести к группам риска по инфицированию наравне с другими категориями пациентов имеющих отклонения в состоянии здоровья.

Особый интерес представляют исследования, посвященные изучению спектра субклассов IgG-антител к вирусу кори при первичном и вторичном иммунном ответе, однако в основном подобные исследования проводились среди детей [17, 89, 147]. В доступных нам литературных источниках не встречались исследования, посвященные изучению влияния половозрастных характеристик на спектр субклассов IgG-антител к вирусу кори. Анализ особенностей динамики изменения спектра субклассов IgG-антител в ответ на вакцинацию дает возможность косвенно свидетельствовать о том, какой именно иммунный ответ (первичный или вторичный) развился у исследуемых.

Таким образом, проведение исследования позволит получить новые данные о эпидемиологических особенностях кори у медицинских работников, состоянии гуморального иммунитета в разных возрастных, гендерных и профессиональных категориях, об эффективности бустерной вакцинации серонегативных лиц, что позволит внедрить дополнительные профилактические и противоэпидемические мероприятия по недопущению возникновения и распространения коревой инфекции в медицинских организациях.

Цель и задачи исследования

Цель - изучение эпидемического процесса кори, состояния гуморального иммунитета к вирусу кори и особенностей формирования IgG-АТ в раннем поствакцинальном периоде у сотрудников лечебного учреждения.

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологические особенности заболеваемости корью медицинских работников в городе Москве в последние годы;
2. Определить иммунную прослойку к вирусу кори с учетом возраста и пола у работников лечебного учреждения;
3. Изучить роль возраста и гендерных различий в формировании поствакцинальных IgG-АТ к вирусу кори;
4. Исследовать спектр субклассов IgG-АТ к вирусу кори до и после вакцинации серонегативных лиц;
5. Обосновать приоритет серологического скрининга противокоревой иммунитет над вакцинальным анамнезом персонала при возникновении эпидемических очагов коревой инфекции в лечебных учреждениях.

Научная новизна

Установлены эпидемиологические особенности кори у медицинских работников в городе Москве: тенденция к снижению риска заболеваемости медицинских работников, средняя доля привитых среди заболевших - 51,4%, а в 2023 году - 83,3%. Определены группы риска по заболеваемости коревой инфекцией (лица младше 36 лет). Дана оценка иммунной прослойки к вирусу кори у сотрудников лечебного учреждения на современном этапе – 85,4%. Установлена взаимосвязь половозрастных характеристик и значений уровней IgG-АТ к вирусу кори у работников лечебного учреждения: доля серонегативных среди лиц 19-23 лет составила 38,5%, в возрасте 34-43 лет – 27,5-25,8%; установлены гендерные

различия в уровнях IgG-АТ в возрастных группах 40-49 лет и старше 60 лет. Впервые доказано, что на формирование поствакцинальных IgG-АТ к вирусу кори влияет пол и возраст на момент вакцинации: у женщин старше 49 лет уровни IgG-АТ в 4 раза ниже, чем у мужчин. Выявлены особенности синтеза специфических поствакцинальных IgG-АТ разных изотипов, указывающие на вторичный тип иммунного ответа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определен и научно обоснован перечень мероприятий по профилактике коревой инфекции у сотрудников лечебного учреждения в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации по кори.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы на практике при применении риск-ориентированного подхода к стратегии защиты от коревой инфекции в определенных поло-возрастных группах вне зависимости от сферы профессиональной деятельности.

Результаты анализа соотношений специфических субтипов IgG-АТ могут быть использованы в практике, наряду с определением IgM и авидностью IgG-АТ, при необходимости установления типа иммунного ответа. В связи с преобладанием привитых в структуре заболеваемости медработников серологический скрининг напряженности противокоревого гуморального иммунитета является единственным методом объективной оценки состояния коллективного иммунитета.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в 2018-2023 годах. Работа выполнена в соответствии с общенаучной методологией, базирующейся на системном подходе с использованием формально-логических и специфических методов. Исследование

проводилось после получения информированного согласия участников. Исследование явилось фрагментом темы НИР, выполняемой на кафедре эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Сеченовского Университета. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим комитетом ФГБНУ НИИ ВС имени И.И. Мечникова (Протокол № 2 от 01.10.2018 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемический процесс коревой инфекции у медицинских работников в городе Москве на современном этапе характеризуется более низкой по сравнению с совокупным населением заболеваемостью ($OP=0,49$ в 2018 году). В структуре заболеваемости доля привитых среди заболевших составила 51,4%, с тенденцией к увеличению данного показателя в динамике. Среди медицинских работников младше 36 лет заболеваемость корью в 2,9 раз выше ($OP=2,9$) чем у медицинских работников старше 36 лет.

2. Доля серонегативных к вирусу кори лиц среди сотрудников лечебного учреждения составила 14,6% с преобладанием групп молодого (19-23 лет) – 38,5% и среднего (34-43 лет) возраста – 27,5-25,8%, что способствует риску осложнения эпидемиологической ситуации. Установлены гендерные различия в уровнях IgG-АТ в возрастных группах 40-49 лет и старше 60 лет.

3. Вакцинация серонегативных лиц сопровождается увеличением концентрации противокоревых IgG-АТ, особенно значимым в молодом и среднем возрасте. У мужчин старше 49 лет выявлены более высокие уровни поствакцинальных IgG-АТ по сравнению с женщинами.

4. В сохранении противокоревого иммунитета доминирующую роль играют IgG₁- и IgG₄-антитела. IgG₁- преобладают над IgG₃-антителами против кори как до вакцинации (94,4%), так и в поствакцинальном периоде (96,6%). У серонегативных до вакцинации IgG₄- преобладают над IgG₁-антителами, а после – IgG₁- над IgG₄-

антителами. Определены возрастные особенности распределения субтипов IgG-АТ у серонегативных сотрудников до вакцинации и в раннем поствакцинальном периоде.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствуют паспорту научной специальности 3.2.2. Эпидемиология, области науки: медицинские науки пункту 2 направлений исследований, и паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, а именно пунктам 4 и 9 направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании с использованием современных эпидемиологических и иммунологических методов исследования, осуществлена адекватная статистическая обработка результатов с помощью пакета компьютерных программ («Statistica for Windows» версия 2010, «Attestat» версия 2010). Полученные результаты согласуются и дополняют немногочисленные данные, представленные в литературе.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: XXIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2019); V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Москва, 2019); Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, 2019); Научной конференции с международным участием «Вакцинология как ответ биологическим угрозам»

(Москва, 2019); XVIII и XIX Конгрессах детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2019, 2020); XXII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2020); XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2021).

Апробация диссертации состоялась 12 декабря 2024 г. на совместной научной конференции отделов аллергологии и иммунологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова и кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах работы, включая разработку дизайна исследования, подготовку обзора литературы по теме диссертации, формулировку цели и задач исследования. Обработка медицинской документации, формирование базы данных и проведение статистической обработки полученных результатов выполнены лично автором. Подготовка основных публикаций проведена при непосредственном участии автора.

Реализация результатов исследования

Результаты работы внедрены в практику Сколковского территориального отдела Управления Роспотребнадзора по г. Москве, а также в практику филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» на транспорте во Внуково при организации серологического мониторинга населения, в том числе медицинских работников, при проведении эпидемиологических расследований случаев кори и для анализа эпидемиологической ситуации по коревой инфекции.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах из перечня ВАК Минобрнауки России и баз данных Scopus/Web of Science.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 151 странице, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 189 источников из них 109 отечественных и 80 зарубежных. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 20 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Состояние проблемы коревой инфекции в современных условиях

1.1.1. Распространенность и социальная значимость коревой инфекции

Корь – повсеместно распространенное высококонтагиозное острое вирусное антропонозное заболевание, характеризующееся цикличностью течения с развитием синдрома интоксикации и признаками катарального воспаления слизистых оболочек с типичной энантемой, пятнисто-папулезной экзантемой с поэтапным нисходящим ее распространением [12, 29, 108, 152].

Контагиозность заболевания и легкость передачи возбудителя воздушно-капельным путем обуславливает ее повсеместное распространение среди всех групп населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в довакцинальный период от кори ежегодно умирало 2,6 миллиона человек, крупные вспышки инфекции происходили каждые 2-3 года. При заносе кори на изолированные территории в эпидемический процесс вовлекалось до 80% населения. Корь была одной из основных причин детской смертности, более 90% детей переносили заболевание в возрасте до 10 лет [85, 130, 182, 183, 186].

Большинство летальных случаев коревой инфекции происходит в результате развившихся осложнений, самые серьезные из которых включают тяжелую диарею и связанную с ней дегидратацию, ларинго-трахеобронхит, пневмонию, слепоту, подострый склерозирующий панэнцефалит, который представляет практически смертельное заболевание с летальностью на уровне 95%. Наибольшему риску возникновения осложнений подвержены дети в возрасте до пяти лет и лица старше 30 лет [7, 13]. Тяжелое течение кори более вероятно среди детей младшего возраста с алиментарной дистрофией, что характерно для стран Африканского континента, а также для детей с гиповитаминозом А, или чья иммунная система ослаблена

иммунодефицитными состояниями или хроническими заболеваниями. Особенностью течения кори у взрослого населения является резко выраженная гипертермия и интоксикация при относительно слабом катаральном синдроме, преобладание тяжелых и средне-тяжелых клинических форм заболевания [7, 12, 13, 29, 84, 152].

В последние годы в Российской Федерации и странах с хорошим охватом вакцинацией против кори отмечается изменение возрастной структуры заболеваемости. Если в довакцинальный период подъём заболеваемости определяла возрастная группа детей от 9 мес. до 8 лет, то на современном этапе наибольшую долю в возрастной структуре заболеваемости составляют лица в возрасте 25-39 лет [22, 24, 84, 98, 106, 156, 176].

1.1.2. Успехи вакцинации против кори

Корь относят к вакциноуправляемым инфекциям. Вакцинация против кори признана наиболее эффективным, безопасным и экономически выгодным профилактическим мероприятием. С начала 1960-х годов в практику активно внедряется массовая вакцинация против кори. Все имеющиеся на сегодняшний день живые коревые вакцины высокоиммуногенны, безопасны и недороги в производстве [43]. После начала применения противокоревой вакцины среди широких масс населения резко снизилась заболеваемость корью, уменьшилась амплитуда колебаний заболеваемости в годы эпидемических подъёмов и межэпидемического периода, резко снизилась летальность от кори у детей младшего возраста. Так, в Соединенных Штатах Америки вакцинация одной дозой препарата, начатая в 1963 году, снизила заболеваемость с 490 тыс. случаев в год в 1962 году до 20 тыс. к 1967 году [98]. В Китае после введения вакцинации против кори ежегодно регистрируемая заболеваемость снизилось с 1057 случаев на 100 тыс. населения до 333 случаев на 100 тыс. населения. Подобное снижение заболеваемости наблюдалось и в других странах (СССР, Англия, ФРГ, Бельгия,

Дания, Австрия), где активно внедрялась вакцинопрофилактика кори, хотя схемы вакцинации разнились в зависимости от страны [3, 4, 7, 21, 80, 81, 134, 174].

В СССР впервые живая коревая вакцина из штамма Ленинград-4 была получена в лаборатории А.А. Смородинцева на базе Ленинградского ИЭМ им. Пастера. Клинические исследования вакцины показали ее иммунологическую эффективность, однако выявили её высокую реактогенность. В ряде республик СССР с 1960 по 1964 гг. вакцина проходила испытания. Но сохранившаяся реактогенность вакцины не позволила внедрить ее применение на национальном уровне. Параллельно с испытанием вакцины из штамма Л-4 в НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера проводилась разработка менее реактогенной вакцины. И уже в 1962 году была получена иммунологически эффективная и менее реактогенная живая коревая вакцина из штамма Л-16. Серийный выпуск данной вакцины был начат в нашей стране в 1963 году [98]. А в 1968 году в СССР началась массовая вакцинация живой коревой вакциной (ЖКВ) из штамма Ленинград-16 детям с 10 мес. до 8 лет. Уже в первые 4 года применения ЖКВ заболеваемость в целом по стране резко снизилась. В период однократной вакцинации ЖКВ наблюдалась выраженная тенденция к снижению заболеваемости, среднемноголетний показатель заболеваемости корью по сравнению с довакцинальным периодом снизился почти в 5 раз и составил 191,5 на 100 тыс. населения [24, 98]. Показатель летальности снизился в 2,5 раза по сравнению с довакцинальным периодом. В тех районах, где охват вакцинацией составил 90% и выше, заболеваемость снизилась до спорадического уровня, изменилась возрастная структура, сезонность и другие характеристики эпидемического процесса кори. Таким образом, правильно организованная прививочная кампания позволила эффективно элиминировать корь на отдельно взятых территориях [98]. Популяционный иммунитет против кори в данный период формировался как в результате вакцинации, так и после перенесенного заболевания [7, 88]. С 1973 года вакцинация против кори стала проводиться в плановом порядке. С 1987 года в СССР вакцинацию детей против кори стали проводить с 12-месячного возраста, а перед поступлением в школу детям обязательно проводили ревакцинацию против

кори, был установлен необходимый уровень охвата вакцинацией в 95% от числа детей данного возраста [69, 6, 86, 104, 19, 107, 16, 72, 98, 106].

Создание и применение вакцин положило начало новому этапу в борьбе с корью, который характеризовался изменением эпидемиологических характеристик коревой инфекции. С внедрением в практику второй дозы вакцины и охватом вакцинацией широких слоев населения среднемноголетняя заболеваемость снизилось более чем в 9 раз по сравнению с периодом однократной иммунизации, уменьшилось число крупных вспышек, сгладилась сезонность и цикличность. К 2002 году удалось достигнуть охвата вакцинацией в 95%, появились территории свободные от кори, доля детского населения в структуре заболеваемости снизилась до 52,5% [98, 106].

Сегодня в Российской Федерации согласно Национальному календарю профилактических прививок вакцинация против кори проводится детям в возрасте 12 мес. с обязательной ревакцинацией в 6 лет. Кроме того, иммунизации подлежат все лица в возрасте до 35 лет, ранее не болевшие корью, невакцинированные или привитые однократно, не имеющие сведений о прививках против кори, лица от 36 до 55 лет (включительно), относящиеся к группам риска (работники медицинских и образовательных организаций, организаций торговли, транспорта, коммунальной и социальной сферы; лица, работающие вахтовым методом и сотрудники государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведений о прививках против кори. По эпидемическим показаниям иммунизации против кори подлежат все лица, имевшие контакт с больным, не болевшие корью ранее, не привитые, не имеющие сведений о прививках против кори, а также лица, привитые против кори однократно — без ограничения возраста [15, 27, 32, 78, 84].

На настоящий момент в России разрешены к применению как отечественные, так и зарубежные однокомпонентные и ассоциированные с антигенами эпидемического паротита и краснухи вакцины. Среди них - отечественная живая коревая культуральная вакцина (ЖКВ), приготовленная на основе вакцинного

штамма Ленинград-16, или его клонированного варианта штамма Москва-5, выращенного на культуре клеток эмбрионов японских перепелов, дивакцина живая культуральная паротитно-коревая (ФГУП «НПО Микроген», Россия); Рувакс – коревая вакцина из культуры штамма вируса кори Schwarz, выращенного на куриных эмбрионах («SanofiPasteur», Франция), вакцина против кори, паротита и краснухи живая аттенуированная из культуры штамма Эдмонтон-Загреб («SerumInstituteofIndiaLtd.», Индия), М-М-R II («MerckSharp&Dohme», США), Приорикс – ассоциированная живая коревая, паротитная, краснушная («GlaxoSmithKline», Бельгия). Все отечественные и зарубежные вакцины вводятся однократно подкожно в объеме 0,5 мл. под лопатку или в область плеча [24, 32, 87, 102, 185, 187].

Таким образом, вакцинация против кори широких слоев населения радикально изменила ход эпидемического процесса и его основные характеристики. Однако вопрос эффективности и достаточности двукратной вакцинации против кори сейчас как никогда актуален в связи с ростом заболеваемости кори в мире, и требует дальнейшего изучения для выработки оптимальной стратегии вакцинопрофилактики на современном этапе.

1.1.3. Расширенная программа иммунизации и национальные программы мероприятий по элиминации кори

В связи с формированием стойкого и напряженного постинфекционного иммунитета, отсутствием вариабильности антигенной структуры вируса кори, выраженной манифестностью клинической картины инфекции, отсутствием других, кроме людей, источников возбудителя кори, и наличием доступных для широкого применения вакцин, Всемирной организацией здравоохранения был поставлен вопрос о возможности ликвидации коревой инфекции. В 1974 году была предложена расширенная программа иммунизации, программа организационно-методических мероприятий по формированию достаточной иммунной прослойки в

популяции путем вакцинации для поддержания среди населения всех стран мира коллективного иммунитета. Задачами расширенной программы иммунизации явилось: снижение инфекционной заболеваемости, увеличение продолжительности и качества жизни, снижение детской смертности. Наряду с другими управляемыми инфекционными заболеваниями, особое внимание уделялось борьбе с коревой инфекцией. На сегодняшний день корь по-прежнему относят к числу инфекционных заболеваний, которые подлежат ликвидации [35, 0, 98].

В России в соответствии с резолюцией ВОЗ о глобальной ликвидации кори была разработана и внедрена система мероприятий по элиминации коревой инфекции на территории Российской Федерации, которая состояла из нескольких этапов [79]. На начальном этапе (2002-2004 гг.) стали появляться регионы, подтвердившие прерывание эндемичной передачи кори. На втором этапе (2005-2007 гг.) на 90% территории страны регистрировались спорадические случаи кори или не регистрировались вовсе. На третьем этапе (2008-2010 гг.) показатель заболеваемости коревой инфекцией стал приближаться к критерию элиминации (1 случай на 1 млн. населения). При этом показатель охвата вакцинацией практически повсеместно достигал 95% среди детей. Однако к 2010 году элиминировать корь на территории страны так и не удалось. Уже в 2011 году начался подъем заболеваемости, который достиг своего пика к 2014 году, что привело к необходимости разработки новой Программы: «Профилактика кори и краснухи в период верификации элиминации этих инфекций в Российской Федерации на 2013–2015 годы». Реализация данной программы позволила вернуть заболеваемость на уровень спорадической в большинстве регионах. Однако на ряде территорий, в том числе в городе Москве, отмечался рост заболеваемости коревой инфекцией. Изменение эпидемической ситуации, как в России, так и во всем мире требовало пересмотра сроков достижения элиминации кори. Так, в 2016-2020 годах реализовывалась Программа элиминации кори и краснухи в Российской Федерации, целью которой являлось достижение и верификация элиминации кори и краснухи на территории Российской Федерации к 2020 году [1, 35, 70, 79].

В настоящее время в 192 из 199 стран-членов Всемирной организации здравоохранения вакцинация и ревакцинация живой коревой вакциной введена в национальные календари иммунизации. По данным ВОЗ, благодаря активной иммунизации живой коревой вакциной с 2000 года спасено более 17 млн. жизней [173, 189].

Тем не менее, в мире ежегодно регистрируется до 30 млн. случаев кори, из которых более 100 тыс. ежегодно заканчиваются летально [159].

1.1.4. Заболеваемость корью в мире на современном этапе

В то время как за период с 2000 по 2017 год, благодаря реализации мероприятий по элиминации кори, глобальная смертность от инфекции снизилась на 80%, корь все еще широко распространена во многих развивающихся странах, а в странах с налаженной системой эпидемиологического надзора за корью и высоким охватом вакцинацией часто возникают вспышки инфекции и периодические подъемы заболеваемости [13]. Особенно в данных условиях подвержены риску инфицирования дети до 1 года и взрослые лица в возрасте 25-39 лет. В XXI веке пик заболеваемости пришелся на 2003 год, когда в мире было зарегистрировано свыше 30 млн. случаев кори, из которых 530 тыс. со смертельным исходом [13, 14].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, сейчас в мире выявляется и регистрируется только 1 случай из 10 заболевших корью. В этих условиях в 2019 году официально зарегистрировано более 516 тыс. случаев. Тогда как в 2018 году из 163 стран мира было сообщено о 408 607 случаях кори. В последние 3 года сообщается о серьезных вспышках кори, охватывающих широкие слои населения во многих странах, во всех регионах мира отмечается тенденция к росту заболеваемости. В Европейском регионе прирост заболеваемости составил 300%, в регионе Восточного Средиземноморья — 100%, в регионе стран Америки — 60%, в Африканском регионе — 700% [14, 165, 189].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, расчетные показатели заболеваемости корью, полученные на основании статистического моделирования, говорят о том, что в мире за 2018 год заболело около 9 769 400 человек и 142 300 случаев кори закончились летальным исходом [9].

В 2019 году значительный рост заболеваемости наблюдался в странах Юго-Восточной Азии, Африканского континента. Сейчас наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются на Африканском континенте. Настоящая эпидемия кори разразилась в Республике Конго, Нигерии и Мадагаскаре. Только в одном Мадагаскаре за 2019 год зарегистрировано более 200 тыс. случаев кори, показатель заболеваемости составил 856,7 на 100 тыс. населения [189].

В странах Северной Америки – Канаде, Соединенных Штатах Америки также наблюдался заметный рост заболеваемости. В США, где статус элиминации был достигнут уже в 2002 году, за последнее десятилетие зарегистрировано более 3 тыс. случаев заболевания, из которых около половины случаев зарегистрированы за последние два года. В 2018 году зарегистрировано 372 случая заболевания корью, зарегистрировано 17 вспышек. Случаи регистрировались в основном среди непривитых людей из ортодоксальных еврейских общин. У 82 человек регистрировали завозные случаи заболевания. За 2019 год в США зарегистрировано максимально большое с 1992 года число случаев заболевания — 1282 случая [32, 131, 132, 139, 174, 178].

В странах Южной Америки наибольшая заболеваемость регистрировалась в Бразилии — 19 326 случаев, показатель заболеваемости составил 9,3 на 100 тыс. населения [169, 163].

В Европейском регионе за последние 10 лет отмечен беспрецедентный рост заболеваемости корью, в том числе в странах, непосредственно граничащих и имеющих тесные социальные и экономические связи с Российской Федерацией. В 2018 г. было зарегистрировано рекордное для текущего десятилетия число людей, заразившихся корью – 82 596 человек в 47 из 53 стран Европы, из них 72 случая закончились летально. Заболеваемость корью в 3 раза превысила показатель 2017 года и в 15 раз – показатель 2016 г. Однако, уже в 2019 году этот рекорд был побит,

и было зарегистрировано 104 248 случаев во всех 53 странах Европейского региона. Страны, где в последние годы регистрируется наиболее высокая заболеваемость это: Украина (с показателем заболеваемости 128,9 на 100 тыс. населения в 2019 г.), Грузия (99,8 на 100 тыс. населения в 2019 г.), Республика Северная Македония (90,5 на 100 тыс. населения в 2019 г.) [186, 189].

Следует отметить, что на сегодняшний день в Европейском регионе вакцинацией против кори охвачено максимально большое число детей. Однако, данные высокие показатели охвата вакцинацией неравномерно распределяются и между странами, и в пределах стран, что приводит к накоплению все более многочисленной когорты людей, уязвимых перед этой инфекцией. Так, резкий рост заболеваемости корью в 2018 г. предварялся достижением Европейским регионом рекордно высокого показателя охвата ревакцинацией противокоревой вакциной. Однако если сравнить охват вакцинацией в разбивке по странам Европейского региона оказывается, что в части стран охват вакцинацией остается традиционно высоким (в Российской Федерации, Греции, Германии), а в части стран, например, в Италии, Черногории, Украине охват вакцинацией резко снизился за 2014-2017 гг. и только стал возвращаться к исходным цифрам к 2018-2019 гг., что создало условия для распространения инфекции среди непривитого контингента [13, 84, 105, 179, 186].

Таким образом, несмотря на все прилагаемые усилия эпидемическая ситуация по кори остается напряженной во всех регионах мира, а в некоторых — имеет тенденцию к ухудшению, что может быть связано как с плохой организацией эпидемиологического надзора за инфекцией, недостаточным охватом вакцинацией, так и с тем, что эпидемический процесс коревой инфекции в постэлиминационную эру имеет свои особенности, которые следует учитывать при организации профилактических и противоэпидемических мероприятий на отдельных территориях.

1.1.5. Современные особенности эпидемического процесса кори в Российской Федерации

Современные особенности эпидемического процесса кори в Российской Федерации во многом определились историей иммунизации населения живой коревой вакциной. В динамике заболеваемости на фоне низких показателей отмечаются периодические подъемы, связанные с накоплением восприимчивых лиц (Рисунок 1.1) [7, 79].

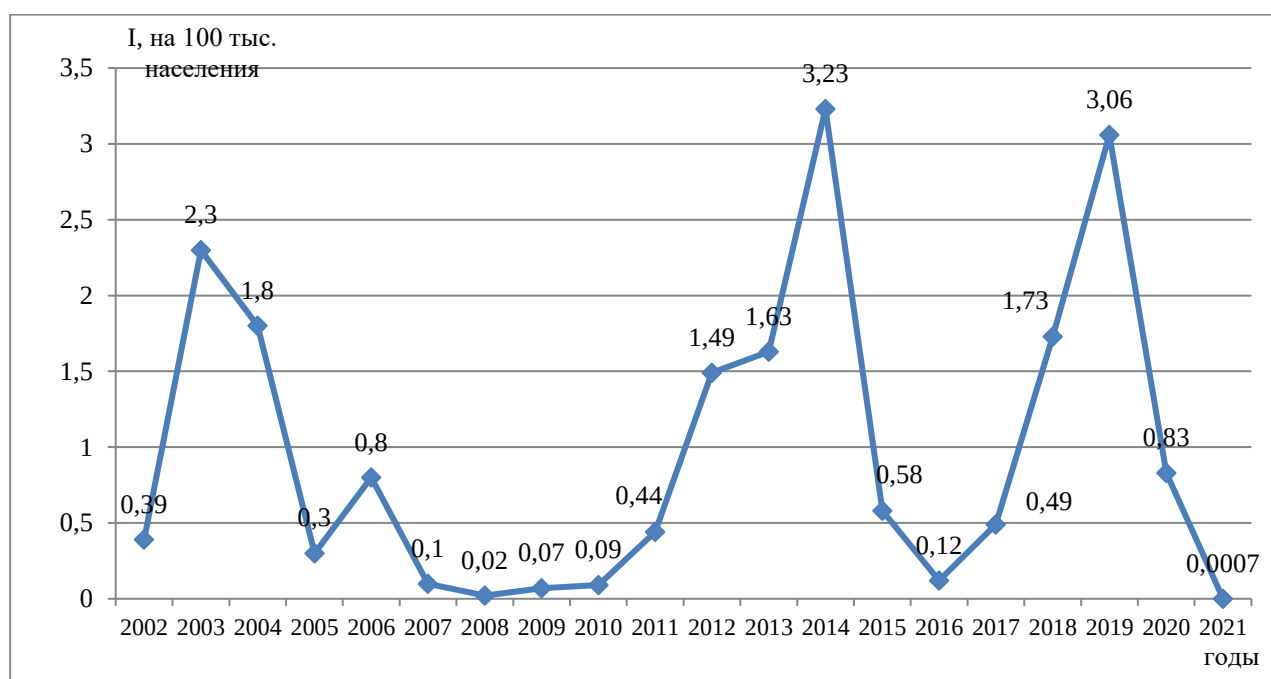


Рисунок 1.1 – Заболеваемость корью в Российской Федерации за период 2002-2021 гг.

После получения в 2010 году Российской Федерацией статуса страны, свободной от кори, уже в 2011 году начался подъем заболеваемости корью, который достиг своего пика в 2014 году, когда показатель заболеваемости составил 3,23 случая на 100 тыс. населения. По данным Роспотребнадзора, за период с 2011 по 2018 гг. в Российской Федерации зарегистрировано более 14 тыс. случаев кори. Интенсивный показатель заболеваемости колебался в пределах от 0,12 случаев на

100 тыс. населения в 2016 году до 3,23 случаев на 100 тыс. населения в 2014 году. Заболеваемость характеризовалась периодическими подъемами с периодом раз в 2–3 года. Так, подъемы заболеваемости регистрировались в 2012-2014 годах и в 2017-2018 годах. Большинство заболевших либо не были привиты против кори, либо не имели данных прививочного анамнеза (от 75% до 88,8%) [21, 52-61, 64-67, 74-77].

В России 3 года подряд продолжался рост заболеваемости корью. За 2017 год было сформировано 404 очага кори, из них 88 – это очаги с распространением инфекции. Было зарегистрировано 30 очагов внутрибольничного заражения корью в разных регионах России, где заболело 127 человек. В одном из московских стационаров зарегистрировано 15 случаев заболевания, как среди сотрудников, так и пациентов [61, 74].

В 2018 году в Российской Федерации было зарегистрировано уже 1 728 очагов кори, из них 16% с распространением инфекции. В одном случае у ребенка зафиксирован летальный исход. Зарегистрировано 58 случаев заболевания корью с внутрибольничным характером заражения [25, 173].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 году в России заболеваемость превысила показатель 2018 года, зарегистрировано 4491 случай кори, показатель заболеваемости составил 3,06 случаев на 100 тыс. населения. Причем только в Московском регионе зарегистрировано более трети от всей заболеваемости корью в Российской Федерации [75, 84, 189].

После подъема заболеваемости корью в Российской Федерации в 2019 году, наметился спад в 2020 году, частично обусловленный ограничительными мероприятиями, связанными с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по COVID-19. За 2020 год в России зарегистрировано 1212 случаев кори (в том числе 777 у детей в возрасте до 17 лет), показатель заболеваемости составил 0,83 на 100 тыс. населения, что в 3,6 раза ниже уровня прошлого. За 2021 год зарегистрирован 1 случай коревой инфекцией [84].

В структуре заболеваемости большую долю случаев составляют непривитые лица и лица без прививочного анамнеза. Однако ежегодно 15-20% заболевших

приходится на вакцинированных и ревакцинированных лиц, а в отдельные годы их доля составляет до 30 % [59, 84].

Наиболее неблагополучными регионами по заболеваемости корью традиционно являются Северо-Кавказский федеральный округ и Центральный федеральный округ (в первую очередь, Москва и Московская обл.). Особенностью эпидемического процесса кори последних лет явилось увеличение частоты вспышек кори среди членов религиозных общин, в том числе детей из ортодоксальных семей, посещающие центры образования при храмах, воскресные школы, цыганского населения, мигрантов, среди которых регистрируются крупные вспышки кори. Возрастная структура заболевших представлена как детьми до 17 лет, доля которых в общей заболеваемости, соответственно, составляла от 48,5% до 64,4%, так и взрослыми. В отдельные годы в возрастной структуре заболеваемости традиционно «детской инфекцией» доля взрослых превышала 50%. В 2018 году наиболее высокие показатели заболеваемости регистрировались у детей в возрасте до 1 года, а наибольшая доля в возрастной структуре заболеваемости приходилась на лиц в возрасте 25-39 лет. Весомый вклад в заболеваемость корью вносили внутрибольничные случаи инфицирования с вовлечением в эпидемический процесс, как пациентов, так и медицинских работников, связанные как с отсутствием прививок, так и с потерей гуморального иммунитета у привитых лиц [2, 53-61, 64-67, 73, 84].

На современном этапе наибольший показатель заболеваемости регистрируется у детей в возрасте до 1 года. Несколько ниже заболеваемость у детей в возрастной группе 7-14 лет и подростков 15-17 лет. Обращает на себя внимание факт, что за последние годы резко изменилась заболеваемость среди детей первого года жизни. Так, показатель заболеваемости детей первого года жизни в годы подъёма заболеваемости (2012 и 2014 гг.) увеличился в 1,5–2 раза, по сравнению с предыдущим периодом эпидемического подъёма заболеваемости (2003–2004 гг.), тогда как в других возрастных группах показатель заболеваемости изменился незначительно. Высокая заболеваемость детей первого года жизни, вероятно, связана с увеличением числа серонегативных к кори лиц среди женщин

детородного возраста (с 1,9 в 1986 до 30% в 1998 году) [7, 29]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в Российской Федерации в 2019 году показатель заболеваемости лиц в возрасте 15-24 лет составлял 326 случаев на 100 тыс. населения, а показатель заболеваемости лиц в возрасте 25-39 лет — 286 случаев на 100 тыс. населения, тогда как в возрасте старше 40 лет показатель заболеваемости составлял лишь 92 случая на 100 тыс. населения [21, 149, 186]. Таким образом, наиболее высокие уровни заболеваемости корью мы видим в группе лиц от 15 до 39 лет.

Проведенные исследования уровня противокоревых IgG-антител из пуповинной крови рожениц показывают, что 22,7% матерей не имеют защитных уровней антител, а в отдельных возрастных группах (26-35 лет) до 25% женщин были серонегативными. Кроме того, особое опасение вызывает высокий процент лиц с низкими ($<1,0$ МЕ/мл) уровнями IgG-антител. Среди рожениц доля лиц с низкими уровнями IgG-антител составляет 67%, а в отдельных возрастных группах (26-30 лет) — 75-78%. Однако, остается неясным, в какой степени лица с низкими и сомнительными уровнями противокоревых IgG-антител будут защищены от инфицирования или заболевания, останутся ли они незащищенными против кори [23, 50, 91, 94].

1.1.6. Внутрибольничная заболеваемость

Одним из важнейших источников заражения, ведущих к увеличению риска возникновения вспышек кори, является внутрибольничная передача инфекции. Корь контагиозна уже с конца инкубационного периода, источником инфекции является человек еще не имеющий симптомов заболевания, что значительно увеличивает риск заноса и распространения инфекции в стационаре [7, 84, 115, 154, 155, 166].

Таким образом, основными причинами возникновения внутрибольничных вспышек кори являются высокое репродуктивное число вируса, возможность

вирусного аэрозоля находится в воздухе продолжительное время, неспецифические симптомы инфекции в раннем периоде заболевания, не позволяющие своевременно принимать адекватные меры.

Одной из особенностей внутрибольничных вспышек кори является более высокая летальность и более высокий риск осложнений у пациентов, особенно у иммунокомпрометированных лиц [84, 110, 113, 137, 148, 150, 164, 166].

Другой особенностью внутрибольничной вспышки кори является быстрота распространения и широкий круг контактных лиц [84, 160, 164].

Возникновение групповой заболеваемости на фоне высоких уровней охвата населения прививками (95% и более) в медицинских организациях, где, казалось бы, медицинский персонал и лица, поступающие в плановом порядке, должны быть привиты против кори, свидетельствует о возможном недоучете непривитого населения и недостоверности представляемых отчетных данных [84].

По данным литературы, за период с 1999 по 2010 год сообщалось о внутрибольничных вспышках кори из 29 стран мира, в том числе стран Европейского региона, Америки, Австралии, Африки, Японии, где было зарегистрировано в общей сложности 310 случаев внутрибольничной передачи инфекции. В этих очагах заболело 64 медицинских работников, что составило 20,6% от всех внутрибольничных случаев кори [162].

В Европейских странах с определенной периодичностью регистрируются внутрибольничные очаги кори среди восприимчивых лиц. Так, в 2005-2009 годах сообщалось о 16 вспышках кори в различных медицинских организациях: в Италии (4 вспышки), Испании (3), Греции (2), Дании (2), Нидерландах (1), Великобритании (1), Швеции (1), Швейцарии (1), Франции (1). Инфицирование происходило как от пациента к персоналу, от пациента к пациенту, так и от персонала к пациенту. В указанных вспышках пострадало как минимум 111 человек, в том числе медицинские работники [111, 116, 123, 138, 157, 161, 162].

В Российской Федерации на современном этапе очаги и вспышки кори разной интенсивности продолжают регистрироваться в медицинских организациях. Из 14 вспышек кори в 2011 году 9 возникли в организациях здравоохранения (из них 7 –

в детских стационарах), где заболели 84 человека, в том числе 66 детей. Особенностью 2012 г. явилось увеличение числа внутрибольничных вспышек кори с вовлечением в эпидемический процесс непривитых детей, находящихся на лечении, и медицинского персонала. В 2012 г. были зарегистрированы 18 вспышек кори в организациях здравоохранения с числом пострадавших 274 человека, в том числе 203 ребенка. В 2013 году продолжали регистрироваться внутрибольничные очаги кори. В 2014 году, по сравнению с предыдущим годом, в 1,6 раза выросла заболеваемость работников медицинских организаций, студентов медицинских вузов и училищ (5,9% от числа заболевших взрослых). Очаги внутрибольничного заражения регистрировались в городе Москве (в Морозовской ДГКБ, ДГКБ Святого Владимира, Гематологическом научном центре, ДГКБ им. Г.Н. Сперанского, Российской детской клинической больнице), в городе Астрахань в Областной инфекционной клинической больнице им. А.М. Ничоги зарегистрировано 8 эпизодов внутрибольничного заражения в 6 отделениях. При том, что в 2015 году заболеваемость значительно снизилась по сравнению с предыдущим годом, и количество вспышек уменьшилось с 47 в 2014 году до 18 в 2015 году, причем почти в половине случаев данные вспышки носили внутрибольничный характер. В 7 официально зарегистрированных вспышках кори в медицинских организациях пострадало 70 человек, из них 30 детей [54-61, 63-67, 189].

Со второго полугодия 2017 года эпидемиологическая ситуация по кори расценивалась как неблагополучная. Только в городе Москве было зарегистрировано 8 крупных внутрибольничных очагов кори с общим числом заболевших 82 человека. Число контактных лиц составило 6137 человек, из них нуждалось в иммунизации по эпидемическим показаниям 2226 человек, иммунизировано 1793 человека, что составило 81% от числа подлежащих. Заболеваемость корью среди работников медицинских организаций в 2017 году возросла до 8 человек, 6 из которых имели сведения о двукратной вакцинации против кори [53, 61].

В 2018 году на 22 территориях страны зарегистрировано 45 вспышек кори с количеством пострадавших 475 человек, из них 310 детей. Наибольшее число внутрибольничных вспышек регистрировалось преимущественно в г. Москве (11) и Республике Дагестан (10) [53].

В городе Москве также было отмечено большое количество заносов кори в медицинские организации, повлекших за собой внутрибольничные вспышки в детских стационарах столицы. Всего в 2018 году зарегистрировано 7 внутрибольничных очагов инфекции, заболело 58 человек, как сотрудников медицинской организации, так и пациентов. Самый крупный очаг с внутрибольничным характером заражения зарегистрирован в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ», где заболело 18 человек [53].

Первой страной, которая ввела в календарь прививок обязательную вакцинацию против кори для медицинских работников еще в 1987 году, стала США [132, 170, 183]. Позже Австралия, Канада и некоторые Европейские страны также ввели обязательную вакцинацию против кори для медицинских работников [180].

В целях оказания помощи странам в разработке национальной политики вакцинации медицинских работников ВОЗ рекомендовало к использованию во всем мире вакцинацию от кори работников медицинских организаций [185, 187].

Таким образом, мы видим, что проблема внутрибольничной заболеваемости корью является актуальной, как в нашей стране, так и во всем мире. И, несмотря на то, что все медицинские работники подлежат двукратной иммунизации, отмечается рост числа случаев внутрибольничной заболеваемости, как среди пациентов, так и среди сотрудников медицинской организации. Это может быть связано как с недостоверностью прививочного анамнеза, так и с первичными и вторичными вакцинальными неудачами. Данная проблема требует детального изучения и проработки для выработки дальнейшей тактики управления эпидемическим процессом кори в медицинских организациях.

При продолжающемся осложнении эпидемической ситуации по кори как в стране, так и в мире представляется целесообразным изучить иммунную прослойку

к вирусу кори в различных половозрастных и социальных группах и выделить группы риска, наиболее подверженные инфицированию, для разработки и внедрения дополнительных профилактических и противоэпидемических мероприятий по недопущению возникновения и распространения коревой инфекции в медицинских организациях.

1.1.7. Гуморальный и клеточный иммунный ответ

Известно, что после перенесенной коревой инфекции или вакцинации формируются антитела, которые способны защищать индивидуума от последующего инфицирования. По данным литературных источников, гуморальный иммунный ответ у заболевших корью, ранее вакцинированных в декретированные сроки, имеет свои особенности. У взрослых больных корью, не привитых в детском возрасте, в крови обнаруживается высокий уровень противокоревых IgM- и IgA-антител и нарастание титра низкоавидных IgG-антител, преимущественно IgG₃-субкласса. У больных корью, вакцинированных в детстве, регистрируется невысокий уровень специфических IgM-антител, на фоне высокой концентрации IgA и высокоавидных IgG-антител, преимущественно IgG₁-субкласса. Таким образом, гуморальный иммунный ответ у вакцинированных в декретированные сроки характеризуется более низким уровнем специфических IgA-антител, а также IgG-антител и их авидности, чем у переболевших корью в детстве. Также, выявлена связь некоторых гаплотипов HLA с выраженностью противокоревого иммунного ответа [112, 135].

Иммунизация против кори проводится живой вакциной, благодаря чему кроме гуморального иммунного ответа, у вакцинированных лиц формируется клеточный иммунный ответ. Из данных литературы известно, что клеточный и гуморальный иммунный ответ формируется независимо друг от друга. При попадании вируса кори в не иммунный организм, при инфицировании или при вакцинации, в период инкубации и продромы, специфические противокоревые

антитела в периферической крови не обнаруживаются, так как для дифференцировки и пролиферации избранных клонов лимфоцитов необходимо около 2 недель. В это время должен пройти период презентации антигена, пролиферации и дифференцировки избранных клонов и первичный Т–В-клеточный контакт. И только через 2 недели после инфицирования появляются первые антитела класса IgM. Они нарастают вплоть до 5-й недели и начинают исчезать после 8-й недели. В первый день сыпи примерно у половины пациентов в крови обнаруживаются специфические IgM-антитела, а, начиная с 4-го дня, IgM-антитела присутствуют у всех заболевших и обнаруживаются в течение 4 недель после высыпаний. Противокоревые IgG-антитела появляются через 3 недели после инфицирования. Они вырабатываются короткоживущими плазматическими клетками, развившимися по экстрафолликулярному пути, и принадлежат преимущественно к IgG₃-субклассу. На 4-й и 6-й неделе после инфицирования титр IgG-антител растет, однако их суммарный аффинитет довольно низкий. В спектре субклассов появляются антитела IgG₁- и IgG₄-субклассов, а уровни IgM-антител начинают снижаться. Изменение спектра субклассов IgG, вероятно, происходит благодаря тому, что начинают синтезировать плазматические клетки, прошедшие зародышевый центр. Также присутствуют специфические IgA-антитела, которые определяются в крови даже спустя многие годы после заболевания. Представляет интерес, что у иммунизированных детей в возрасте 1 года отсутствуют специфические IgG₂-антитела, а у лиц, иммунизированных в возрасте старше 5 лет этот субкласс определяется. Подобное различие объясняется незрелостью иммунной системы у детей младшего возраста [17, 87, 88, 89, 96, 135, 151].

Учитывая специфику вакцинации против кори, а именно иммунизацию в детском возрасте, существующие исследования указывают на особенности формирования субклассов антител у детей. В исследовании Топтыгиной А.П. показано, что через 1 мес. после вакцинации детей авидность IgG-антител была низкой и составляла 30%, при этом более 60% от общего количества IgG-антител составляли антитела субкласса IgG₃. IgG₁-антитела составили 35% от общего количества IgG [89]. Также в ряде исследований показаны противоречивые данные,

что IgG₄-субкласс практически не обнаруживался, тогда как в других – IgG₄-субкласс занимал значительную долю в общем пуле IgG. Через год после вакцинации преобладающим субклассом оказался IgG₁, который составил 73,3% от общего количества IgG, авидность IgG составила 72%. При иммунном ответе на ревакцинацию преобладал IgG₁-субкласс. Защитные уровни антител определяются спустя десятки лет после иммунизации, или перенесенной инфекции, однако, авидность и уровень специфических антител после перенесенного заболевания несколько выше, чем после вакцинации. Иммунологическая память, как после перенесенной инфекции, так и иммунизации, поддерживается преимущественно за счет IgG₁- и IgA-антител. Однако спектр субклассов IgG-антител при постинфекционном иммунитете поддерживается также и за счет IgG₂-антител, которые являются доминирующими у реконвалесцентов. Субклассы IgG₃, IgG₄ являлись минорными как при постинфекционном, так и поствакцинальном иммунном ответе на этапе поддержания иммунологической памяти [89].

В других исследованиях показано отсутствие значимых различий в распределении спектров субклассов противокоревых IgG-антител у привитых и переболевших лиц в острую фазу (до 8 дня), и в период ранней реконвалесценции (через 8-30 дней), однако через годы после вакцинации или инфицирования установлено различие в их спектре. Как после вакцинации, так и коревой инфекции IgG₁ остается основным субклассом, однако после коревой инфекции наравне с IgG₁-субклассом антител обнаруживаются IgG₄-антитела [122, 151].

При ревакцинации иммунный ответ развивается по типу вторичного иммунного ответа. У ревакцинированных детей не выявляются специфические антитела класса IgM. В то же время, у взрослых больных корью, привитых в детстве, могут обнаруживаться противокоревые IgM-антитела, но в значительно меньшем количестве, чем при первичном иммунном ответе. При вторичном иммунном ответе основным субклассом IgG остаются IgG₁-антитела. Изотипы IgG₂, IgG₃, IgG₄ также обнаруживаются в сыворотке крови при вторичном иммунном ответе, однако их доля в общем IgG ответе значительно меньше. При вторичном иммунном ответе IgG₁ антитела составляют почти 90% от общего пула

IgG и имеют крайне высокий IgG-ответ (десятки международных единиц). При том, что абсолютные значения IgG₂, IgG₃, IgG₄ также весьма высоки, каждый субкласс в отдельности выше защитного уровня антител. Такое распределение по субклассам связано с тем, что, переключения изотипов при вторичном иммунном ответе не происходит, а долгоживущие плазматические клетки и В-лимфоциты памяти преимущественно имеют именно этот изотип [17, 88, 89, 147].

Известно, что со временем у части лиц, привитых против кори, напряженность иммунитета снижается, достигая уровня ниже защитного. Это может быть связано с отсутствием бустер-иммунизации данных лиц дикими штаммами кори в условиях элиминации коревой инфекции [147].

Кроме того, известно, что противокоревой иммунитет осуществляется не только специфическими антителами, но и за счет клеточного звена иммунитета — специфических цитотоксических Т-лимфоцитов. Специфические CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты формируются как в ответ на инфекцию, так и на вакцинацию против кори и долгие годы сохраняются в организме иммунного человека. Специфические антитела и цитотоксические Т-лимфоциты сохраняются в организме независимо и вполне возможно, что часть привитых в детстве серонегативных взрослых еще сохраняют клеточный компонент защиты и поэтому не заболевают корью [10, 25, 89, 95, 96].

Известно также, что, как и в случае с диким штаммом вируса кори, вакцинный вирус вызывает как стимулирующее, так и подавляющее влияние на клеточный иммунный ответ. Однако подавляющий эффект после вакцинации продолжается лишь несколько недель и считается безвредным [8, 83, 159].

Тогда как наличие циркулирующих нейтрализующих антител против антигена Н достаточно для предотвращения инфицирования вирусом кори, клеточный иммунитет имеет решающее значение в элиминации вируса кори в случае уже состоявшейся инфекции. Так, у людей во время острой инфекции наблюдался значительный рост популяции специфических CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, и было показано, что они эффективно элиминируют клетки, пораженные вирусом. Кроме того, пациенты с дефектами клеточно-

опосредованного иммунитета в меньшей степени способны контролировать инфекцию, испытывая проблемы с клиренсом вируса, и болеют корью в тяжелой форме вплоть до летальных случаев. Напротив, дети с изолированной агаммаглобулинемией выздоравливают от кори без осложнений и имеют пожизненный постинфекционный иммунитет. Подобная динамика также была проверена *in vivo* путем экспериментальной инфекции макак, модельной системы для инфекции человека. Показано, что макаки, лишённые CD8⁺ Т-лимфоцитов, до и в течение первых четырех дней после инфицирования вирусом кори испытывали более высокую вирусную нагрузку и задержку выведения вируса из периферической крови по сравнению с контрольными особями. Напротив, макаки с нарушенным гуморальным иммунитетом демонстрируют сходную с контрольными особями клиническую картину. Вместе эти данные позволяют предположить, что клеточный ответ является важным фактором, ограничивающим рост вируса во время пика виремии [17, 118, 153].

Существуют единичные исследования, посвященные изучению спектра субклассов IgG-антител к вирусу кори при первичном и вторичном иммунном ответе, однако в основном исследования проводились среди детей. В доступных нам литературных источниках не встречались исследования, посвященные изучению влияния половозрастных характеристик на спектр субклассов IgG-антител к вирусу кори. Анализ особенностей динамики изменения спектра субклассов IgG-антител в ответ на вакцинацию дает возможность косвенно свидетельствовать о том, какой именно иммунный ответ (первичный или вторичный) развился у исследуемых. Подобный анализ может быть использован в практике при необходимости дифференцировки типа иммунного ответа наряду с определением IgM-антител и авидностью IgG-антител, что и было решено проанализировать в данном исследовании.

1.1.8. Особенности и различия в формировании гуморального иммунитета к кори у мужчин и женщин

В литературных источниках имеется ограниченное количество публикаций по оценке гендерных различий в уровне антител к вирусу кори. Половые различия иммунных реакций могут способствовать разнице в патогенезе инфекционных заболеваний у мужчин и женщин, развитии реакций на вакцинные препараты. Гендерные особенности в ответе на вакцинацию наблюдаются в различных возрастных группах, начиная от младенцев до лиц пожилого возраста. Биологические, а также поведенческие различия между полами, вероятно, также способствуют формированию различных вариантов течения поствакцинального периода. Например, для женщин характерно развитие более выраженного специфического иммунного ответа, а также нежелательных реакций на введение вакцины. С другой стороны, женщины более подвержены аутоиммунным заболеваниям. Знание механизмов, участвующих в половом неравенстве иммунного ответа, может способствовать выявлению путей уменьшения развития нежелательных явлений в поствакцинальном периоде у женщин и улучшению иммунных реакций при введении вакцин у мужчин [25, 40, 41, 95, 102, 135].

Известно, что имеются гендерные различия в течении поствакцинального периода при введении вакцин против кори, эпидемического паротита и краснухи. Так, у женщин чаще отмечается развитие таких нежелательных явлений, как лихорадка, лимфаденит, явления паротита в ответ на вакцинацию [114, 128], за исключением иммунной тромбоцитопенической пурпуры, которая чаще развивается у мужчин [133, 135]. Интересными представляются результаты работ ряда авторов, которые посвящены изучению половых различий в формировании иммунного ответа при иммунизации против вакциноуправляемых инфекций. Существующие регрессионные модели показывают, что двумя наиболее значимыми предикторами выработки антител и эффективности вакцинации являются возраст на момент вакцинации и женский пол [154, 155]. Например, в

исследовании 2006 г. было показано, что в ответ на введение краснушной, коревой и паротитной вакцины у детей через 12-15 мес. после рождения, выработка сывороточных IgG-антител против основных компонентов вакцины была значительно выше у девочек, чем у мальчиков [126]. Также было показано, что у девушек в возрасте 14-17 лет регистрируются более высокие титры IgG-антител к вирусу краснухи [135, 172].

Также из данных литературы известно об имеющемся гендерном различии в формировании поствакцинального иммунитета на введение определенных вакцин. Так, например, после введения вакцины против вируса клещевого энцефалита выявлен значительно более выраженный иммунный ответ по динамике накопления вируснейтрализующих антител к штаммам вируса у женщин всех возрастных групп по сравнению с мужчинами [45, 93].

Однако, в зарубежных литературных источниках приводятся противоречивые данные относительно имеющихся гендерных различий в уровне специфических противокоревых IgG-антител. Например, в то время как в некоторых исследованиях сообщается о более высоких уровнях IgG-антител на вакцинацию против кори у детей женского пола по сравнению с детьми мужского пола, в других — об отсутствии половых различий, в некоторых источниках сообщается о более высоких уровнях IgG-антител у мужчин [135, 177].

В исследовании Семененко Т.А. и др., у зарегистрированных в Московской области трудовых мигрантов установлено статистически значимое различие в долевом соотношении серонегативных к вирусу кори мужчин (13,1%) и женщин (16,9%) [100].

Результаты исследования, проведенного в Израиле в 1994 году, показывают, что в раннем поствакцинальном периоде среди молодых людей лица женского пола показывают значительно более выраженный гуморальный ответ на вакцинацию против кори [118].

В когортном исследовании, проводившемся в Финляндии в течение 20 лет с 1982 года установлено, что в отсутствии бустер-иммунизации диким вирусом,

через 8 и 15 лет после вакцинации средние уровни антител у женщин выше, чем у мужчин. Однако, ввиду небольшой выборки данные различия недостоверны [167].

Учитывая ограниченное количество публикаций по оценке влияния гендерных различий на уровень антител к вирусу кори и противоречивость имеющихся выводов, данная проблема требует дальнейшего изучения. Вероятно, выявление таких различий может способствовать усовершенствованию тактики вакцинации с целью увеличения иммунной прослойки к данной инфекции, а лиц мужского или женского пола, в зависимости от результата, отнести к группам риска по инфицированию наравне с другими категориями пациентов имеющих отклонения в состоянии здоровья [135].

1.1.9. Популяционный иммунитет к вирусу кори

До сих пор плохо изучен вопрос об эпидемическом процессе коревой инфекции на современном этапе и происходящих изменениях в структуре популяционного иммунитета. Одним из основных методов оценки эффективности вакцинопрофилактики является серологический мониторинг состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики, в том числе к кори. Для проведения серологических исследований сывороток крови в Российской Федерации применяются: реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА) [68, 93, 99, 102].

Изначально предполагалось, что защитные уровни IgG-антител после вакцинации живой коревой вакциной сохраняются в течение всей жизни, однако дальнейшие исследования показали, что в различной степени уровни специфических противокоревых антител снижаются с течением времени быстрее, чем после перенесенной инфекции [124, 146].

Результаты исследований напряженности иммунитета в странах с высоким охватом вакцинацией против кори: Китайской народной республике, Финляндии, Турции, России, обнаруживают низкую долю лиц с защитными уровнями IgG-

антител, несмотря на недавно проведенную ревакцинацию, у лиц молодого возраста (20-40 лет) [10, 33, 51, 100, 117, 136, 143, 168]. Так, зарубежными авторами показано, что в Китае за последние годы наблюдается четкая тенденция к снижению популяционного иммунитета к кори вплоть до уровня 25% серонегативных к вирусу лиц в популяции в целом [149, 179].

Результаты исследований напряженности иммунитета, проведенные в Тайване, выявили низкий уровень защитных антител у лиц подросткового и юношеского возраста. После проведения иммунизации в 12 и 15 мес. жизни средние уровни антител достигали максимальных значений у детей в первые 2 года жизни [10]. Затем титры антител постепенно снижались, и в возрасте 25 лет достигли минимальных значений, почти в 5 раз меньше уровня первых 2 лет. Доля серопозитивных лиц изначально высокая (94,5%) после иммунизации постепенно снижалась до 50,6%. У лиц старше 25 лет средние уровни антител и доля серопозитивных лиц были значительно выше, чем в других возрастных группах. Данное наблюдение можно объяснить тем, что массовая иммунизация против кори в Тайване началась в 1978 году. А значит, лица, родившиеся раньше 1978 года, не были привиты против кори, большая их часть перенесла инфекцию и имеет естественный постинфекционный иммунитет [117, 135].

В исследовании, проведенном в одной из провинций Китая, где вакцинация против кори проводится с 1966 года, а с 1986 года — ревакцинация в возрасте 6 лет, наиболее низкая доля серопозитивных лиц наблюдалась у детей в возрасте 4-7 мес. Начиная с возраста 10-14 лет, доля серопозитивных лиц снизилась, достигнув наиболее низкого после законченной иммунизации уровня в возрасте 20-29 и 30-39 лет. В исследовании, проведенном в Шанхае, установлено, что уровень поствакцинальных антител против кори, уменьшающийся с течением времени, достигал уровня ниже защитного через 24-25 лет после иммунизации и доля серопозитивных лиц в данной когорте составляла всего 53,6% - 84,5% [135, 149].

В проведенном метаанализе исследований, посвященных популяционному иммунитету к вирусу кори в России, все авторы, анализируемых исследований, отмечают увеличение доли серонегативных среди лиц молодого возраста (до 30

лет). В среднем при метаанализе результатов научных работ выявлено 27,3% серонегативных лиц среди обследованных [11, 33, 51].

Таким образом, лица детородного возраста (20-40 лет) несмотря на то, что они родились уже после внедрения живой коревой вакцины в национальный календарь прививок, являются наиболее уязвимой возрастной группой [136].

Интересные результаты были получены в когортном исследовании, проводившемся в течение 20 лет в Финляндии, где с начала 90-х годов корь была элиминирована, а значит, риск бустеризации иммунного ответа диким вирусом у исследуемых лиц сведен к минимуму. Было показано, что через 15 лет после второй дозы живой коревой вакцины доля серонегативных и лиц с сомнительными результатами от числа привитых составила 18%, а средние уровни антител снизились, по сравнению с уровнем достигнутом после ревакцинации, более чем в 2,5 раза [167].

Таким образом, вышеперечисленные исследования позволяют предположить, что снижение уровня поствакцинальных корь-специфичных антител в постэлиминационную эру происходит гораздо быстрее, чем во времена, когда защитные антитела вырабатывались из-за воздействия дикого вируса (вызванные как клинически выраженными случаями инфицирования, так и субклиническими и бессимптомными формами), что может свидетельствовать об ослаблении поствакцинального иммунитета в популяции.

Кроме того, нельзя исключить, что наличие изменений в иммунном статусе привитого ребенка может быть в прямой зависимости с уровнем образования специфических антител к вирусу кори и длительности их сохранения в поствакцинальном периоде. Исследования последних десятилетий показывают, что дети с аллергически измененной реактивностью, с частыми и продолжительными респираторными инфекциями на введение вакцины способны синтезировать антитела, но в более поздние сроки и в более низких значениях по сравнению со здоровыми сверстниками. При этом через год после ревакцинации доля серонегативных в такой когорте пациентов достигает 30% [8, 23, 39, 43, 44,

83]. Можно предположить, что спустя 10-20 лет доля лиц, восприимчивых к вирусу кори в этой когорте увеличится многократно.

Несмотря на различие тактик вакцинации в разных странах (различные календари прививок, разные годы начала массовой иммунизации), четко прослеживается тенденция к уменьшению средних уровней антител и возрастанию доли серонегативных лиц через 15-20 лет после ревакцинации [84].

Однако остается неясным в какой степени лица с низкими и сомнительными уровнями противокоревых IgG-антител будут защищены от инфицирования или заболевания различной степени тяжести, останутся ли они защищенными против кори.

Интересно, что в довакцинальную эру заболеваемость корью детей до 1 года была самой низкой среди всего детского населения за счет передачи во время беременности IgG-антител от матери. В настоящее время заболеваемость среди детей первого года жизни самая высокая среди всех возрастов.

Исследования H.A.Gans в США и W. Janaszek в Польше показали, что потеря пассивно полученных материнских антител против кори у детей первого года жизни в современных условиях происходит значительно раньше, чем в годы до начала массовой иммунизации [84, 112, 144].

Исследования, проводившиеся в 2003 году в провинции Каталония, в Испании, показали, что защитные уровни противокоревых IgG-антител в пуповинной крови новорожденных присутствуют в 96,6 – 100% случаев [126]. Однако следует учитывать особенности данного региона. Так, в Каталонии вакцинацию против кори начали проводить только в 1980 году, а с 1988 года проводится и ревакцинация в возрасте 4 лет. Заболеваемость корью в Испании еще в 1997 году достигала 427 на 100 тыс. населения. Таким образом, лица которым на момент проведения исследования было более 23 лет, в большинстве случаев не были привиты против кори, а значит, имели естественный постинфекционный иммунитет [135]. Кроме того, наиболее низкие уровни антител были установлены у лиц молодого возраста (от 15 до 24 лет), а также у привитых лиц при сравнении с непривитыми [171]. В исследовании, проведенном в Турции в 2019 году, у матерей

в возрасте младше 26 лет доля лиц с защитными уровнями антител составила 74%, в возрасте от 27 до 31 года – 82%. Однако доля серонегативных лиц у респондентов из Турции была значительно выше [168].

В исследованиях отечественных ученых при анализе распределения значений уровней IgG-антител в пуповинной крови новорожденных, матери которых ранее не болели корью, защитные уровни регистрировали у 79,9-81,3% новорожденных. Однако отмечалось преобладание в анализируемых образцах низкого уровня антител ($<1,0$ МЕ/мл). У новорожденных от женщин 16-25 лет протективные антитела выявляли в 83,6% случаев; 26-35 лет — в 75%; женщин 36-43 лет — в 88,2% случаев. Средний уровень противокоревых IgG-антител в пуповинной крови новорожденных от матерей 36-43 лет был в 1,5 раза выше, чем от матерей в возрасте 16-25 лет и в 2 раза выше, чем у рожениц в возрасте 26-35 лет [91].

Что касается степени защищенности против кори медицинских работников, зарубежные исследования показывают, что в целом 8-12% медицинских работников не имели защитных уровней антител, наибольшая доля серонегативных лиц наблюдалась в группе лиц от 20 до 40 лет, и достигла уровня 19%. В группе лиц старше 1975 года рождения серонегативные лица не выявлялись. Среди медицинских работников в Финляндии 18% сотрудников не имели защитных уровней антител, а в группе лиц младше 30 лет доля серонегативных достигла уровня 34% [10, 127, 140, 143].

В Российской Федерации на фоне ухудшение эпидемиологической ситуации по кори среди медицинских работников и работников социальных учреждений было организовано проведение серологического мониторинга на наличие защитных уровней антител к вирусу кори. По итогам проведенного серомониторинга в 2017 году было обследовано более 36 тысяч медицинских работников и более 6000 сотрудников учреждений социальной защиты. Доля серонегативных среди медработников составила 12%, среди сотрудников учреждений социальной защиты выявлено 13% серонегативных [53].

При проведении серологического мониторинга напряженности популяционного иммунитета к кори на территории Российской Федерации в

системе государственного санитарно-эпидемиологического надзора (проводимого среди достоверно привитых против кори лиц) было выявлено до 22,3% серонегативных (в группе 16–17 лет в 2015 г.) [28].

В исследованиях, проведенных в России, отмечается, что в целом сохраняется тенденция к спаду уровня популяционного иммунитета в группе лиц молодого возраста (начиная с 18 лет), которые, казалось бы, получили 2 дозы вакцины против кори 10-15 лет назад. Так, в исследовании Топтыгиной А.П. по анализу доли лиц, имеющих защитный уровень специфических антител в зависимости от возраста, показано, что у младенцев до 6 мес. защитные уровни антител против кори обнаруживаются в 12,5% случаев. К 1 году доля серонегативных снижается до 3,1%. В возрасте 1–2 лет (1 доза вакцины) уровень противокоревых IgG-антител достигает защитного у 58,2% детей, в возрасте 6 лет (вторая доза вакцины) — доля лиц с защитным уровнем антител повышается до 73,4%. Доля лиц с защитным уровнем антител против кори достигает максимума в 81,3% в возрасте 7–14 лет и начинает снижаться до уровня 54,7% в возрасте 18–30 лет. В возрастных группах лиц старше 30 лет защищенность достигает уровня 85–95% [10].

В исследовании, проведенном в г. Санкт-Петербург у студентов-медиков защитные уровни противокоревых IgG-антител выявлены только у 56,4% обследованных [97]. Другое исследование показало, что наибольший процент серонегативных лиц был выявлен среди людей в возрастной группе 18–25 лет — 52,3%, а наименьшая доля серонегативных лиц — в возрасте старше 56 лет (менее 5%) [48].

Учитывая социальную значимость когорты медицинских работников, изучение структуры популяционного иммунитета среди данного контингента, является приоритетной задачей на пути элиминации коревой инфекции в Российской Федерации и дальнейшей ликвидации кори в мировом масштабе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика групп добровольцев

Исследовано 1899 образцов сыворотки крови персонала ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Возраст сотрудников составил от 19 до 93 лет, средний возраст – 49 [39-57] лет. На момент обследования участники не имели острых респираторных заболеваний и обострения сопутствующей соматической патологии [93].

Согласно национальному календарю профилактических прививок работники медицинских организаций до 55 лет должны быть привиты от кори, в связи, с чем в медицинской карте сотрудников имеется отметка о вакцинации или болезни. По данным госпитальных эпидемиологов ГКБ имени Д.Д. Плетнева, среди 1899 сотрудников, участвовавших в исследовании, 105 человек (5,53%) имеют отметки в медицинской документации о перенесенной в прошлом коревой инфекции.

По данным АИС ОРУИБ случаев заболевания коревой инфекцией среди сотрудников ГКБ имени Д.Д. Плетнева с 2012 по 2023 год зарегистрировано не было.

Сроки взятия крови и определения уровней IgG-антител к вирусу кори – апрель 2018 г., установлены согласно распоряжению Департамента здравоохранения города Москвы [93].

Сроки взятия крови и определения уровней IgG-антител к вирусу кори после иммунизации – июль 2018 г., через 1 месяц после проведения вакцинации живой коревой вакциной серонегативных сотрудников. Возраст сотрудников составил от 19 до 63 лет [93].

2.2. Организация исследования

Работа проводилась на базе лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» и кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Сеченовского Университета. Исследование имеет комплексный многоэтапный характер с использованием описательных и аналитических эпидемиологических приемов, ретроспективного эпидемиологического анализа [21, 27].

Сроки взятия крови и определения уровней IgG-антител к вирусу кори – апрель 2018 г., установлены согласно распоряжению Департамента здравоохранения города Москвы. Вакцинация сотрудников выполнялась с соблюдением этических норм и рекомендаций ВОЗ и Министерства здравоохранения РФ, а также согласно инструкции по применению вакцинного препарата [5, 93].

Исследование являлось одноцентровым, проспективным, открытым. Участники исследования формировались из числа сотрудников ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ.

Исследовано 1899 образцов сыворотки крови персонала сотрудников ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ. Для исследования после получения письменного информированного согласия в утренние часы осуществляли забор венозной крови с соблюдением правил асептики и этических норм. Организация работы по забору и транспортировке материала осуществлялась госпитальными эпидемиологами медицинской организации, исследование сывороток – сотрудниками лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» [93].

Все кандидаты на участие в программе исследования предварительно оценивались согласно критериям включения/невключения.

Критерии включения в исследование:

- В исследовании принимали участие только сотрудники медицинской организации;
- Согласие респондента или его законного представителя на участие в исследовании;

Критерии невключения в исследование:

- Температура выше 37,0⁰ С на момент вакцинации;
- Имеющиеся противопоказания к введению вакцины против кори (согласно инструкции к препарату);
- Проводимая терапия иммуносупрессивными препаратами, системное введение или ингаляции высоких доз кортикостероидов (более 800 µg в день беклометазона или эквивалент), лучевая терапия, цитотоксические препараты, или нестероидные противовоспалительные препараты;
- ВИЧ-инфекция (положительный серологический тест), гепатит В (острая форма) и гепатит С (острая форма);
- Участие в другом клиническом исследовании менее чем за 90 дней;
- Терапия иммуноглобулинами и другими продуктами переработки донорской крови в течение 90 дней до участия в исследовании;
- Введение других вакцин в течение 30 дней до включения в исследование [84].

Исследование проводилось согласно алгоритму, указанному на Рисунке 2.1.

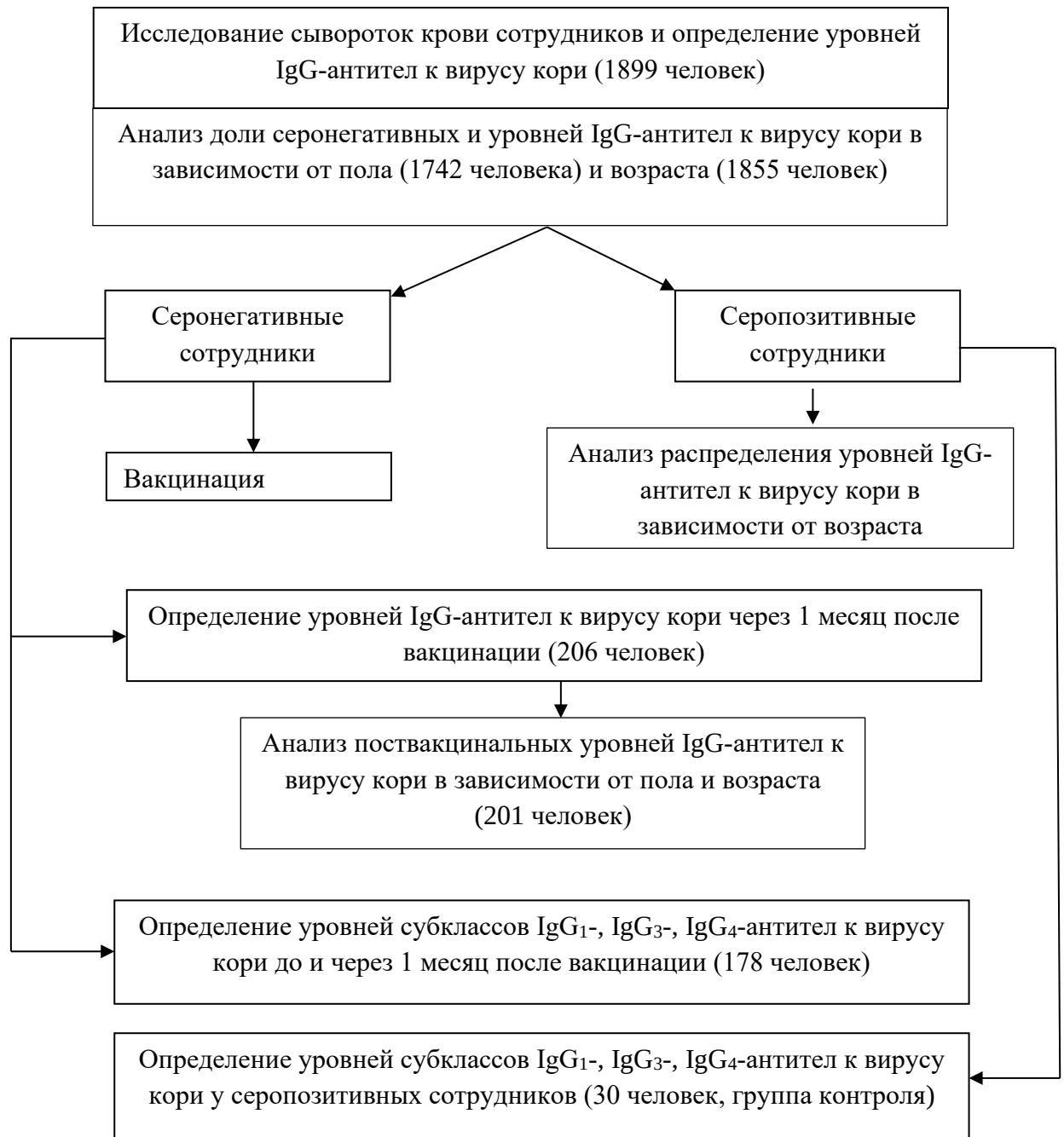


Рисунок 2.1 – Алгоритм исследования [21, 135]

2.3. Дизайн исследования

В ходе исследования был выполнен поиск и анализ литературы по заболеваемости коревой инфекцией, состоянию популяционного иммунитета к вирусу кори в научных электронных библиотеках PubMed, E-library, Web of Science, Scopus.

Для выявления эпидемиологических особенностей был проведен сравнительный ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости корью медицинских работников города Москвы и совокупного населения города Москвы по данным формы федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2016–2023 гг. и численности врачей и среднего медицинского персонала по данным сборника статистической отчетности «Здравоохранение в России». Для анализа прививочного анамнеза, пола и возраста у заболевших корью медицинских работников в г. Москве в 2016–2023 годы использованы данные АИС «ОРУИБ» и карт эпидемиологического расследования 72 случаев кори медицинских работников города Москвы [21].

На следующем этапе было проведено исследование сыворотки крови от 1899 сотрудников ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы. Проводился анализ причин роста доли серонегативных лиц и сопоставление результатов серомониторинга с данными по возрастной заболеваемости корью. В связи с этим в анализе участвовали 1855 работников крупного многопрофильного неинфекционного стационара г. Москвы в возрасте от 19 до 93 лет [84]. В соответствии с возрастом 1855 работников были разделены на группы, начиная с 19 лет с интервалом в каждые 5 лет:

- 1 группа – 39 человек (2,1%) в возрасте 19-23 года;
- 2 – 90 человек (4,9%) в возрасте 24-28 лет;
- 3 – 117 человек (6,3%) в возрасте 29-33 года;
- 4 - 200 человек (10,8%) в возрасте 34-38 лет;
- 5 – 213 человек (11,5%) в возрасте 39-43 лет;
- 6 – 285 человек (15,4%) в возрасте 44-48 лет;
- 7 – 244 человека (13,2%) в возрасте 49-53 года;
- 8 – 277 (14,9%) человек в возрасте 54-58 лет;
- 9 – 203 человека (10,9%) в возрасте 59-63 года;
- 10 - 128 человек (6,9%) в возрасте 64-68 лет;
- 11 – 59 человек (3,2%) в возрасте старше 69 лет.

Для сравнения долей серонегативных лиц и уровней IgG-антител сотрудники были распределены на профессиональные группы (врачи, средний медицинский персонал, немедицинский персонал). Из 1451 сотрудника, имеющих сведения о занимаемой должности, 359 человек (24,7%) – врачи, 563 (38,8%) – средний медицинский персонал, 529 (36,5%) – немедицинский персонал. Средний возраст сотрудников указанных профессиональных групп составил 47 лет, 46 лет и 52 года, соответственно. Половой состав сильно различался в зависимости от профессиональной группы (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Профессиональные группы сотрудников медицинского учреждения

Профессиональные группы	Количество, человек	Возраст (средний), лет	Пол (мужчины: женщины)
Врачи	359	47	1:1,3
Средний медицинский персонал	563	46	1:27
Немедицинский персонал	529	52	1:3

Кроме того, проводили анализ половозрастного распределения уровней IgG-антител к вирусу кори, доли серонегативных у 1742 работников (403 мужчин и 1339 женщин) в возрасте от 25 до 67 лет. С учетом пересечения доверительных интервалов линий регрессии, весь возрастной диапазон был разделен на следующие 4 группы: лица до 39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет и старше 60 лет [135].

В зависимости от содержания защитных уровней IgG-антител к вирусу кори условно были выделены следующие группы:

- с низким уровнем противокоревых IgG-антител ($\geq 0,18$ и $< 1,0$ ME/мл);
- со средним уровнем ($\geq 1,0$ и $\leq 5,0$ ME/мл);
- с высоким уровнем (> 5 ME/мл) [102].

В дальнейшем, 206 сотрудников, в возрасте от 19 до 63 лет, имеющих уровни IgG-антител ниже защитных значений, получили бустер-дозу вакцины против кори, с определением уровней IgG-антител до и через 1 мес. после вакцинации. У 178 человек дополнительно исследовали субклассы IgG₁-, IgG₃-, IgG₄-антител к вирусу кори в аналогичные сроки [93].

Также проводили анализ особенностей синтеза IgG-антител с учетом исходных значений, а также возрастных и гендерных различий среди вакцинированных лиц.

Для сравнения уровней субтипов IgG-антител исходно серопозитивных лиц на этапе поддержания иммунологической памяти и изначально серонегативных лиц, привитых противокоревой вакциной (через 1 мес. после вакцинации), была выделена группа контроля. Для анализа уровня субтипов IgG₁, IgG₃, IgG₄ на этапе поддержания иммунологической памяти была исследована сыворотка крови 30 сотрудников медицинской организации от 25 до 48 лет со средним уровнем (от 2,5 до 3,5 МЕ/мл) противокоревых IgG-антител. Средний возраст исследуемых составил 42 [36-46] года. В исследовании приняли участие 23 женщины (77%) и 7 мужчин (23%), у всех из них в медицинской документации имелась отметка о проведенной вакцинации против кори более 2 лет назад.

2.4. Материалы исследования

2.4.1. Карты эпидемиологических исследований, статистические формы

Проанализировано 72 карты эпидемиологического расследования очагов кори у медработников г. Москвы в 2016-2023 гг.; 96 форм федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в г. Москве за 2016-2023 гг. Заболеваемость в интересующих нас возрастных группах была рассчитана исходя из зарегистрированных в системе АИС ОРУИБ подтвержденных случаев кори в городе Москве и демографических

показателей Управления Федеральной службы государственной статистики по г. Москве за 2018 год [62].

2.4.2. Сыворотки крови

Забор крови у всех пациентов проводили согласно требованиям стандартизации лабораторных данных для получения репрезентативных результатов исследования – в утренние часы, до выполнения существенной физической или эмоциональной нагрузки, натощак или после легкого завтрака, в одноразовые пластиковые вакуумные стерильные пробирки. В течение одного часа материал доставлялся в лабораторию. Пробирки с кровью центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 минут для отделения сыворотки и производили ее разделение на 2-3 аликвоты. Часть аликвотированных образцов хранили при температуре -80°C для последующего определения иммунологических параметров, часть образцов исследовали сразу после центрифугирования [5].

2.4.3. Вакцинный препарат

Для иммунизации серонегативных сотрудников использовали живую коревую культуральную вакцину, производства АО НПО "Микроген". В состав вакцины входит вирус кори — не менее 1 000 (3,0 lg) тканевых цитопатогенных доз (ТЦД₅₀), и вспомогательные вещества: стабилизатор — смесь 0,04 мл. водного раствора ЛС-18 и 0,01 мл 10 % раствора желатина; гентамицина сульфат — не более 10 мкг. Вакцину вводили согласно инструкции подкожно в область плеча, двукратно с интервалом не менее 3 мес. между вакцинацией и ревакцинацией.

Согласно инструкции по применению вакцины, существуют следующие противопоказания:

- Тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозиды (гентамицина сульфат и др.), куриные и/или перепелиные яйца [27];

- Первичные иммунодефицитные состояния, злокачественные болезни крови и новообразования;
- Сильная реакция (подъем температуры выше 40^0C , отек, гиперемия более 8 см. в диаметре в месте введения) или осложнение на предыдущее введение коревой или паротитно-коревой вакцины;
- Беременность [27].

2.5. Методы исследования

2.5.1. Эпидемиологические методы исследования

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ (описание многолетней динамики, расчет среднемноголетних уровней и среднегодового темпа прироста показателей) многолетней динамики заболеваемости корью за период с 2016 по 2023 гг. в целом по г. Москве и среди медицинских работников г. Москвы, распределение заболеваемости по возрастным группам и оценен удельный вес каждой возрастной группы в структуре заболеваемости, проанализирована доля привитых от кори в структуре заболеваемости медицинских работников. Этапы и методы исследования отражены в Таблице 2.2 [21].

2.5.2. Иммунологические методы исследования

Для оценки уровня специфических антител класса IgG методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) было проведено:

Определение содержания IgG-антител к вирусу кори с использованием стандартного набора реагентов для иммуноферментного количественного

определения иммуноглобулинов класса G производства фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, «ВектоКорь- IgG») согласно инструкции [93].

Результат считался отрицательным, если концентрация IgG-антител к вирусу кори в исследуемом образце была $<0,12$ МЕ/мл, положительным – $\geq 0,18$ МЕ/мл и неопределенным (сомнительным) при концентрации IgG-антител к вирусу кори в диапазоне $0,11-0,17$ МЕ/мл. Сыворотки с сомнительными концентрациями IgG-антител были отнесены к отрицательным результатам, поскольку данный уровень антител не может считаться достоверно защитным. Таким образом, защитным уровнем IgG-антител считался уровень $\geq 0,18$ МЕ/мл [93].

Для определение субклассов IgG₁, IgG₃, IgG₄ в сыворотках крови респондентов использовали ИФА по методике, описанной в диссертационной работе доктора медицинских наук Топтыгиной А.П. «Комплексная оценка процессов формирования и поддержания иммунологической памяти на примере вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита», 2015 г [52].

2.5.3. Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» версия 2010, «Statistica for Windows» версия 2010, «Attestat» версия 2010. Нормальность распределения признаков определяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, а также критерия χ^2 . Учитывая, что большинство выборок не подчинялось закону нормального распределения, статистический анализ проводили с использованием непараметрических критериев. Для описания среднего использовали критерий медианы и интерквартильный размах обозначаемые Me [Q1;Q3]. Для оценки несвязанных выборок использовали U критерий Манна-Уитни. Для оценки связанных выборок рассчитывался T-критерий Вилкоксона. Сравнение качественных признаков несвязанных выборок проводили с использованием критерия χ^2 для таблиц сопряженности с поправкой

Йетса на непрерывность; при значениях ожидаемых чисел <5 , пользовались двусторонним вариантом точного критерия Фишера [5]. При наличии статистически значимых различий рассчитывался относительный риск и его 95% доверительный интервал. Для регрессионного анализа применялась локальная полиномиальная регрессия (LOESS-регрессия) с расчетом 95% доверительного интервала, оценка проводилась методом бутстрепа на основе 9999 циклов (пакет spatialEcov.1.2-0). Для сравнения уровня антител в зависимости от пола респондентов, применялся критерий Манна-Уитни. Сравнение уровня IgG-антител между возрастными группами в рамках одного гендера проводилось методом Манна-Уитни с поправкой Холма. Сравнение доли серонегативных респондентов в зависимости от пола проводилось критерием χ^2 , в зависимости от возрастной группы в рамках одного гендера – критерием χ^2 с поправкой Холма. В случае наличия ячеек с ожидаемыми частотами менее 5% применялся точный критерий Фишера. Описательная статистика количественных данных представлена медианой и интерквартильным размахом, количественных долей респондентов с рассматриваемым признаком в группе с указанием 95% доверительного интервала, рассчитанного методом Клоппера-Пирсона, также указывалось абсолютное число респондентов с признаком из общей численности группы (n/N) [135]. С целью обнаружения связи между двумя исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При корреляционном анализе связь между показателями оценивали как слабую при абсолютном значении коэффициента корреляции Спирмена $r \leq 0,25$, умеренную при $r = 0,25 - 0,75$ и сильную при $r \geq 0,75$. Доверительную вероятность выбирали по первому порогу, применяемому в статистическом анализе большинства [5].

Таблица 2.2 – Этапы исследования и объем проанализированных материалов

Этапы исследования	Содержание этапа и методы исследования
Поиск и анализ литературных источников	Проанализировано 173 литературных источника (95 отечественных и 78 зарубежных) – монографии, руководства, научные публикации в периодических изданиях, официальные отчёты и др. Основные направления научного поиска: вопросы об эпидемиологических особенностях коревой инфекции; заболеваемость работников медицинских организаций; результаты серологического мониторинга в различных регионах РФ и за рубежом, полов-возрастные особенности напряженности иммунитета к вирусу кори, особенности формирования поствакцинального иммунитета к вирусу кори [21].
Изучение эпидемиологических особенностей заболеваемости корью медицинских работников г. Москвы.	Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ многолетней динамики заболеваемости корью за период с 2016 по 2023 гг. в целом по г. Москве и среди медицинских работников г. Москвы, распределение заболеваемости по возрастным группам и оценен удельный вес каждой возрастной группы в структуре заболеваемости, проанализирована доля привитых от кори в структуре заболеваемости медицинских работников. Методы исследования: ретроспективный эпидемиологический анализ: описание многолетней динамики, расчет среднемноголетних уровней и среднегодового темпа прироста показателей. Анализ и обработка данных проводилась с помощью программы «Microsoft Excel» версия 2010, «Statistica for Windows» версия 2010, «Attestat» версия 2010. Для оценки наличия связи между фактором риска и заболеваемостью рассчитывался относительный риск с использованием критерия χ^2 для таблиц сопряженности [21, 103].
Оценка иммунной прослойки к вирусу кори у сотрудников лечебного учреждения	Проведена оценка иммунной прослойки к вирусу кори у 1899 сотрудников медицинской организации, проведен анализ доли серонегативных и уровней IgG-АТ к вирусу кори в зависимости от пола (1742 человека), возраста (1855 человек). Статистический анализ проводился с использованием программы «Microsoft Excel» версия 2010, «Statistica for Windows» версия 2010, «Attestat» версия 2010. Для оценки несвязанных выборок использовали U-критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных признаков несвязанных выборок проводили с использованием критерия χ^2 для таблиц сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность; при значениях ожидаемых чисел <5 , пользовались двусторонним вариантом точного критерия Фишера [84, 103].

Продолжение Таблицы 2.2

	Методы лабораторной диагностики: Уровни специфических антител класса IgG оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Содержание IgG-АТ к вирусу кори определяли с использованием стандартного набора реагентов для иммуноферментного количественного определения иммуноглобулинов класса G производства фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, «ВектоКорь-IgG») согласно инструкции. Результат считался отрицательным, если концентрация IgG-АТ к вирусу кори в исследуемом образце была $<0,12$ МЕ/мл, положительным – $\geq 0,18$ МЕ/мл, защитным уровнем IgG-АТ считался уровень $\geq 0,18$ МЕ/мл [102].
Оценка роли возраста и гендерных различий в формировании поствакцинальных IgG-АТ к вирусу кори	Проведен анализ поствакцинальных уровней IgG-АТ к вирусу кори в зависимости от пола и возраста у 206 изначально серонегативных сотрудников в возрасте от 19 до 63 лет, получивших бустер-дозу вакцины против кори с определением уровней IgG-антител до и через 1 мес. после вакцинации. Проведена оценка распределения уровней IgG-АТ к вирусу кори в зависимости от пола и возраста. Статистический анализ проводился с использованием программы «Microsoft Excel» версия 2010, «Statistica for Windows» версия 2010, «Attestat» версия 2010. Для оценки несвязанных выборок использовали U-критерий Манна-Уитни [103].
Исследовать спектр субклассов IgG-АТ к вирусу кори до и после вакцинации серонегативных лиц	Проведен анализ уровней субклассов IgG₁-, IgG₃-, IgG₄-антител к вирусу кори до и через 1 месяц после вакцинации (178 человек), а также в сравнении с группой контроля (30 человек). Статистический анализ проводился с использованием программы «Microsoft Excel» версия 2010, «Statistica for Windows» версия 2010, «Attestat» версия 2010. Для оценки несвязанных выборок использовали U-критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных признаков несвязанных выборок проводили с использованием критерия χ^2 для таблиц сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность; при значениях ожидаемых чисел <5, пользовались двусторонним вариантом точного критерия Фишера [5, 103]. Методы лабораторной диагностики: Уровни специфических антител субклассов IgG₁-, IgG₃-, IgG₄-антител оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в модификации.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Эпидемиологические особенности заболеваемости корью медицинских работников в городе Москве

После непродолжительного периода эпидемического благополучия по кори в 2016 году, когда показатель заболеваемости составлял 0,1 на 100 тысяч населения, в 2017 году начался эпидемический подъем заболеваемости корью, в Москве было зарегистрировано 330 случаев коревой инфекции, показатель заболеваемости составил 2,69 на 100 тысяч населения (Рисунок 3.1) [84]. Среди медицинских работников зарегистрировано 11 случаев кори, заболеваемость превысила аналогичный показатель по совокупному населению в 2,9 раз, составив 7,9 на 100 тысяч медицинских работников. В структуре заболеваемости медработников 63,6% - привитые против кори двукратно (Таблица 3.1).



Рисунок 3.1 – Заболеваемость корью совокупного населения и медицинских работников города Москвы за 2016-2023 гг.

В 2018 году рост заболеваемости корью продолжился, в Москве показатель заболеваемости составил 7,4 на 100 тысяч населения, темп прироста заболеваемости составил 74%. Заболеваемость медицинских работников в 2018 году выросла в 2 раза по сравнению с 2017 годом и составила 15,6 на 100 тыс. медицинских работников. Из 22 заболевших медработников 11 человек (50%) были привиты против кори (Рисунок 3.1, Таблица 3.1).

В 2019 году на фоне продолжающегося роста заболеваемости населения Москвы (11,1 случаев на 100 тысяч населения, темп прироста заболеваемости составил 50%), заболеваемость медицинских работников уменьшилась в 1,7 раз и составила 8,2 случая на 100 тысяч медицинских работников. Из 15 медработников только 2 человека были привиты против кори двукратно, 1 привит однократно, а 6 человек не были привиты против кори (Рисунок 3.1, Таблица 3.1) [36].

В 2020 году в Москве было зарегистрировано 314 случаев кори, показатель заболеваемости составил 2,5 случая на 100 тысяч населения. Заболеваемость медицинских работников регистрировалась на уровне совокупного населения, показатель составил 2,95 случая на 100 тысяч медицинских работников. Из 6 медицинских работников был привит только 1 человек, 1 человек привит не был, вакцинальный анамнез 4 человек неизвестен (Рисунок 3.1, Таблица 3.1) [36]. Особенностью 2020 года явилось то, что заболеваемость регистрировалась только в первом полугодии. Во втором полугодии на фоне введенных ограничительных мероприятий в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, эпидемический процесс кори в городе Москве прервался и новые случаи заболевания были зарегистрированы только в 2022 году.

В 2022 году заболеваемость корью носила спорадический характер, было зарегистрировано всего 11 случаев кори, показатель заболеваемости составил 0,09 на 100 тысяч населения. Случаев заболевания корью среди медицинских работников не зарегистрировано. Однако с начала 2023 года начался очередной эпидемический подъем заболеваемости. Было зарегистрировано 2244 случая кори, показатель заболеваемости составил 17,8 на 100 тысяч населения, превысив пиковую заболеваемость предыдущего подъема в 1,6 раза [84]. Заболеваемость

медицинских работников составила 8,8 на 100 тысяч медицинских работников. Среди 18 заболевших медицинских работников 12 привиты двукратно, 3 человека привиты однократно, 3 человека против кори не привиты.

Таблица 3.1 – Структура заболеваемости медицинских работников города Москвы за 2016-2023 гг.

Проявления эпидемического процесса кори	Годы наблюдения								Всего
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
Количество случаев	0	11	22	15	6	0	0	18	72
Доля привитых среди заболевших, %	0	63,6	50,0	20,0	16,6	0	0	83,3	51,4
Относительный риск, RR/ χ^2	-	2,9/ 13,9*	2,1/ 12,5 *	0,73/ 1,43	1,2/ 0,14	-	-	0,49/ 9,4*	1,05
Доля медицинских работников в структуре заболеваемости, %	0	3,3	2,4	1,1	1,9	-	-	0,8	1,4
Примечание : * -статистически значимые различия $p < 0.01$.									

По результатам проведенного ретроспективного эпидемиологического анализа за период с 2016 по 2023 годы в городе Москве было зарегистрировано 72 случая заболеваний корью среди медицинских работников. Хотя в структуре заболеваемости корью, доля медицинских работников невелика и составляет от 0,8% (в 2023 году) до 3,3% (в 2017 году), заболеваемость корью медицинских работников несет в себе риски возникновения внутрибольничных очагов кори с распространением инфекции (Таблица 3.1). Среднее за анализируемый период значение данного показателя составило 1,4%. Показатель заболеваемости корью среди медицинских работников составлял от 2,9 на 100 тысяч медицинских работников в 2020 году до 15,6 на 100 тысяч медицинских работников в 2018 году. Среднемноголетнее значение показателя заболеваемости медицинских работников в городе Москве составило 6,2 на 100 тысяч медработников. При анализе заболеваемости в динамике отмечается, что в 2017-2018 годах заболеваемость медицинских работников в 2,1-2,9 раза была выше заболеваемости совокупного

населения, в 2019-2020 годах показатели заболеваемости у медработников сравнимы с совокупным населением (RR 0,73-1,2) и значимо не отличаются, а в 2023 году заболеваемость медиков оказалась в 2 раза ниже показателя заболеваемости по городу Москве в целом [36].

В структуре заболеваемости корью медицинских работников доля однократно или двукратно привитых среди заболевших составила 51,4% (37 из 72), наибольшая доля привитых среди заболевших регистрировалась в 2017-2018 годах (63,6 и 50%, соответственно) и в 2023 году (83,3%). В половозрастной структуре заболеваемости медицинских работников доля мужчин среди заболевших составила 27,8% и 72,2% - женщины.

Наибольшая доля в возрастной структуре заболеваемости приходится на возраст до 36 лет и составляет больше половины (54,2%) от всех зарегистрированных случаев кори у медработников, доля возрастной группы лиц старше 55 лет составляет всего 1,3%. При анализе возрастной структуры заболеваемости медработников в динамике отмечается тенденция к увеличению доли лиц среднего и старшего возраста среди заболевших (Рисунок 3.2).

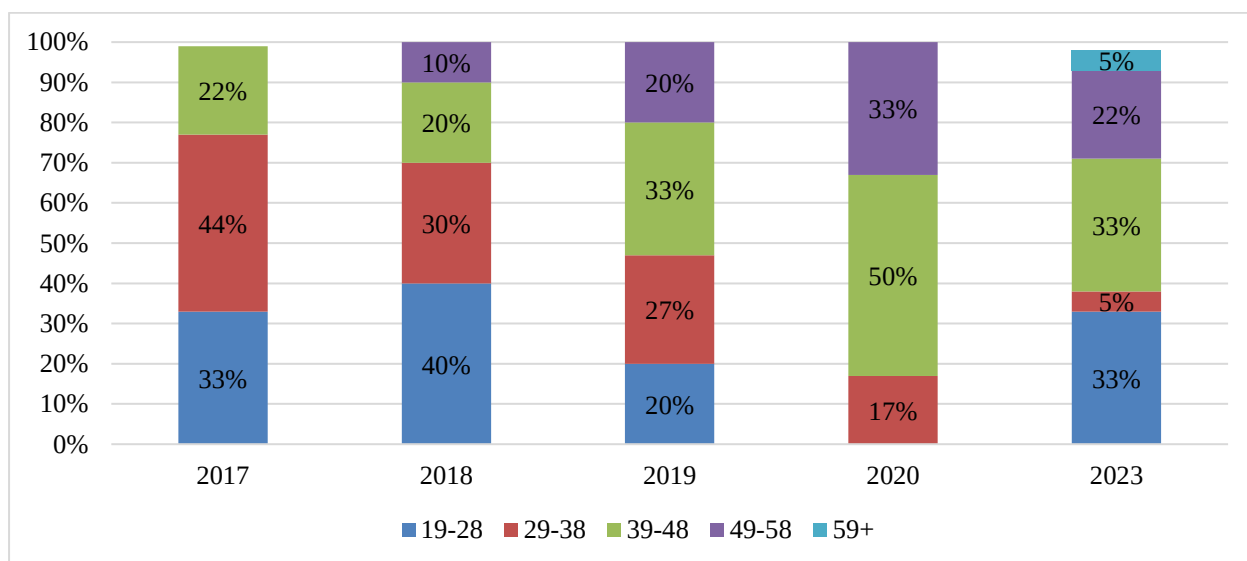


Рисунок 3.2 – Возрастная структура заболеваемости корью медработников г. Москвы в 2017-2023 годах

Так, в 2017 году среди лиц старше 49 лет случаи кори не регистрировались, а доля 39-48-летних занимала 22%, в 2018 году уже 10% от числа заболевших составили сотрудники 49-58 лет и 20% - 39-48 лет. В 2019-2020 годах доля лиц 39-48 лет составила 33 и 50%, соответственно, а доля лиц старше 49 лет – 20 и 33%, соответственно. В 2023 году были зарегистрированы случаи кори среди сотрудников старше 59 лет (5%), а доля лиц в возрастных группах 49-58 лет и 39-48 лет составили 22 и 33%, соответственно.

При сопоставлении заболеваемости корью с возрастной структурой работников здравоохранения обращает на себя внимание, что в группе лиц младше 36 лет, зарегистрировано больше половины (54,2%) от всех случаев кори у медработников, при том, что доля медицинских работников младше 36 лет составляет 28,4%, а лица старше 55 лет, занимая 23,4% в структуре медработников болели корью в 1,3% случаев (Рисунок 3.3).

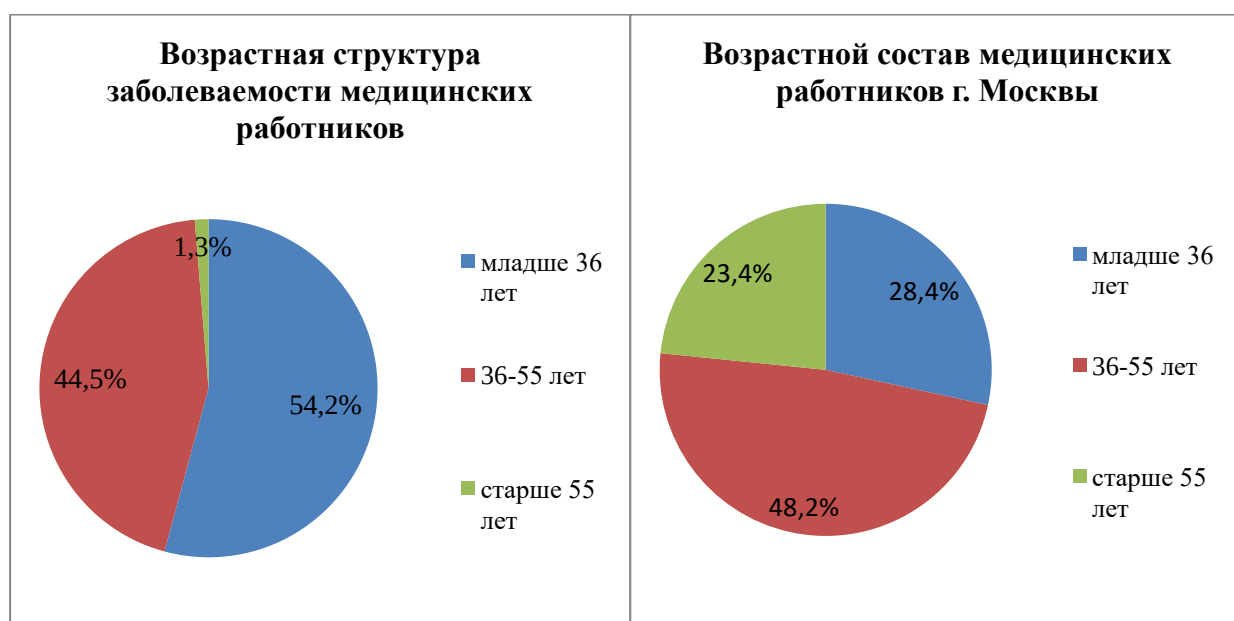


Рисунок 3.3 – Возрастная структура работников системы здравоохранения в сравнении со структурой заболеваемости корью медработников г. Москвы в 2017-2023 годах

Относительный риск заболеваемости корью медицинских работников в возрасте младше 36 лет составил 2,9 (95%, ДИ 1,874;-4,734), $\chi^2=23,5$, $p<0,001$. А в

возрастной группе 36-55 лет доля заболевших и доля в структуре медицинских работников сопоставимы и составляют 44,5 и 48,2%, соответственно.

Таким образом, на современном этапе заболеваемость корью медицинских работников имеет ряд особенностей: высокая доля привитых среди заболевших (до 83,3% в отдельные годы), заболеваемость медработников в возрасте младше 36 лет в 2,9 раза выше лиц старше 36 лет, в динамике заболеваемости отмечается тенденция к росту доли лиц старших возрастных групп (49-58 лет и старше 59 лет).

3.2. Уровень коллективного иммунитета к вирусу кори у работников лечебного учреждения

Первым этапом исследований явилось изучение особенностей по возрастному распределению уровней IgG-антител к вирусу кори и долей серонегативных лиц. Из исследованных 1899 сывороток 278 (14,6%) были серонегативными, 1621 (85,4%) – серопозитивными ($\geq 0,18$ МЕ/мл) к вирусу кори, медианный уровень IgG-антител к вирусу кори составил 1,23 МЕ/мл [0,36;3,21]. Уровень IgG-антител к вирусу кори у серопозитивных сотрудников составил 1,69 МЕ/мл [0,63;3,50] [84, 102].

При делении сотрудников медицинской организации на профессиональные группы (средний медицинский персонал, врачи, немедицинские работники) значимых различий в долях серонегативных лиц установлено не было. Значимые различия ($p < 0,05$) в уровнях IgG-антител к вирусу кори установлены только между группами среднего медицинского персонала (0,94 [0,295;3,12] МЕ/мл) и немедицинских работников (1,59 [0,45;3,39] МЕ/мл) (Таблица 3.2) [93].

Таблица 3.2 – Доли серонегативных и уровни IgG-антител к вирусу кори в профессиональных группах сотрудников медицинского учреждения

Профессиональные группы	Количество, человек	Возраст (средний), лет	Пол (мужчины: женщины)	Доля серонегативных, %	Уровень IgG-антител, МЕ/мл
Врачи	359	47	1:1,3	13,6	1,24 [0,385;3,29]
Средний медицинский персонал	563	46	1:27	16,5	0,94 [0,295;3,12]
Немедицинский персонал	529	52	1:3	13,2	1,59 [0,45;3,39]

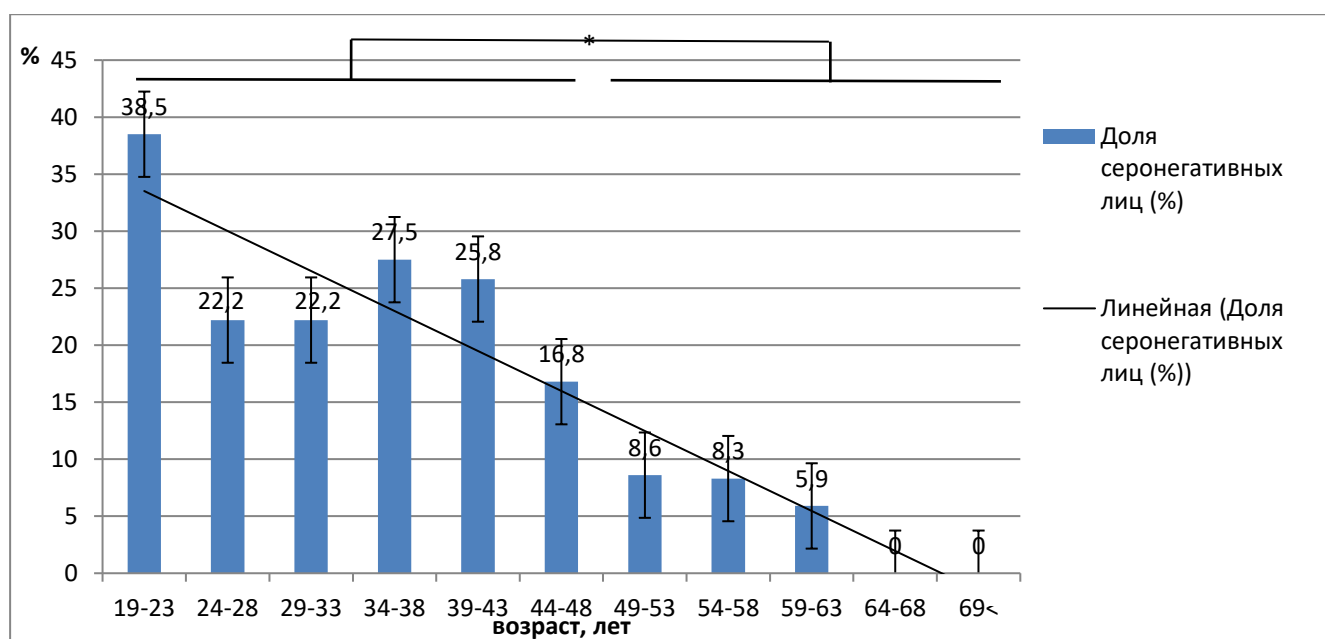
При анализе сывороток в зависимости от возраста в исследование включено 1855 образцов, так как данных о возрасте 44 сотрудников больницы не было указано. Для предоставления четких информативных данных по определению возрастных особенностей иммунитета к вирусу кори у работников медицинского учреждения обследуемые были распределены на группы, начиная с 19 лет с интервалом каждые 5 лет – всего 11 групп (Таблица 3.2). Следует отметить, что крайние группы (19-23 лет и лица старше 69 лет) были немногочисленными, что отражает истинную картину возрастного кадрового состава медицинского учреждения [11, 93].

Среди 1899 сотрудников, участвовавших в исследовании, 105 человек (5,53%) имеют отметки в медицинской документации о перенесенной в прошлом коревой инфекции. Наиболее высокая доля лиц ранее переболевших корью приходится на возрастные группы 36-55 лет (6,3%) и старше 55 лет (7,6%), значимо ($p < 0,001$) отличаясь от доли лиц в возрасте младше 36 лет (2,2%). Относительный риск составил 3,46 (95%, ДИ 1,5-7,5) при сравнении с группой старше 55 лет и ОР = 2,87 (95%, ДИ 1,3-6,3) [11].

Выявлено, что по мере увеличения возраста работников медицинского учреждения доля серонегативных снижалась с 38,5% у лиц 19–23 лет до 0% – 64 и более лет [93]. Группы работников 24–48 лет характеризовались большим количеством серонегативных лиц (в диапазоне от 16,8 до 27,5%), в возрасте 49–58 лет доля серонегативных составила 8,3–8,6%, 59–63 года – 4,9%, старше 64 лет – серонегативных лиц не выявлено (0%) (Рисунок 3.4). Значимые различия были установлены между 1 и 6, 1 и 7, 1 и 8, 1 и 9, 1 и 10, 1 и 11 группами, 2 и 7, 2 и 8, 2 и 9, 2 и 10, 2 и 11 группами, 3 и 7, 3 и 8, 3 и 9, 3 и 10, 3 и 11 группами, 4 и 6, 4 и 7, 4 и 8, 4 и 9, 4 и 10, 4 и 11 группами, 5 и 6, 5 и 7, 5 и 8, 5 и 9, 5 и 10, 5 и 11 группами, 6 и 7, 6 и 8, 6 и 9, 6 и 10, 6 и 11 группами, 7 и 10, 7 и 11 группами, 8 и 9, 8 и 10, 8 и 11 группами, 9 и 10 группами (Таблицы 3.3, 3.4, Рисунок 3.4).

Таблица 3.3 – Доля серонегативных и серопозитивных к вирусу кори сотрудников медицинского учреждения в зависимости от возраста [93]

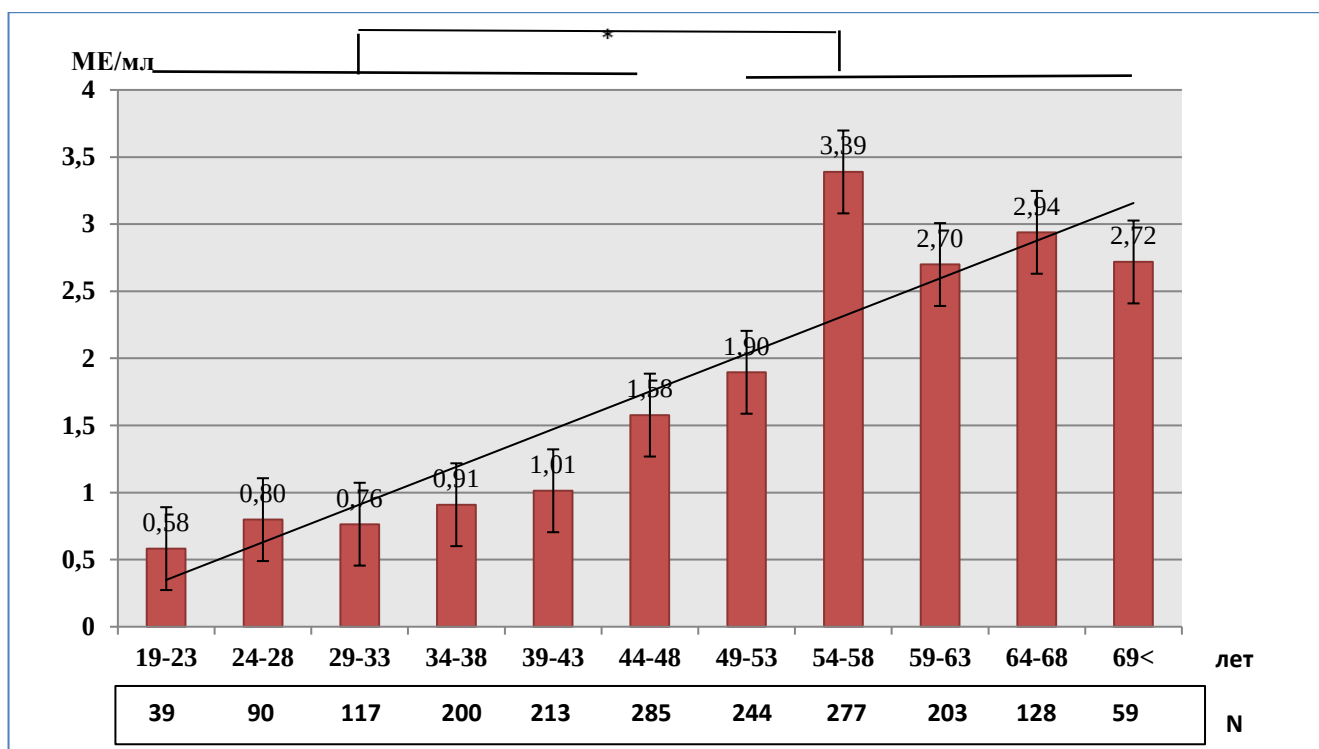
Показатели	Количество исследованной сыворотки (всего)										
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
N	39	90	117	200	213	285	244	277	203	128	59
Лица с защитными титрами антител	24	70	91	145	158	237	223	254	193	128	59
Доля лиц с защитными уровнями антител (%)	61,5	77,8	77,8	72,5	74,2	83,2	91,4	91,7	94,1	100	100
Доверительные интервалы 95%	45,9-75,1	68,1-85,2	69,4-84,4	65,9-78,2	67,9-79,6	78,4-87,1	87,2-94,4	87,8-94,5	91,1-97,4	96,5-100,6	92,7-101,2
Доля серонегативных лиц (%)	38,5	22,2	22,2	27,5	25,8	16,8	8,6	8,3	5,9	0	0
Доверительные интервалы 95%	24,9-56,1	14,8-31,9	13,4-27,9	21,7-34,1	20,4-32,1	12,9-21,6	5,6-12,9	5,6-12,2	2,6-8,9	0,0-3,5	0,0-7,3



Примечание: * - достоверные различия по доле серонегативных лиц ($p < 0,05$) между возрастными группами 1-6 и группами 7-11.

Рисунок 3.4 – Распределение долей серонегативных лиц (%) к вирусу кори среди различных возрастных групп работников лечебного учреждения [84]

Анализ уровней IgG-антител к вирусу кори в зависимости от возраста установил, что медианный уровень IgG-антител к вирусу кори увеличивался пропорционально возрасту сотрудников от 0,58 МЕ/мл в 19–23 года до 2,94 – 2,72 МЕ/мл в группах лиц старше 64 лет (10, 11 группы) (Рисунок 3.5). То есть, чем меньше в группе регистрировалась доля серонегативных лиц, тем выше был уровень IgG-антител к вирусу кори [93]. Значимые различия ($p < 0,05$) обнаружены между группами лиц старшего возраста (старше 49 лет) и группами лиц молодого и среднего возраста (19-48 лет).



Примечание: * - достоверные различия по уровню IgG-антител к вирусу кори ($p < 0,05$) между возрастными группами 1-6 и группами 7-11.

Рисунок 3.5 – Уровень IgG-антител к вирусу кори у сотрудников медицинского учреждения в зависимости от возраста [93]

Установлено, что самые молодые сотрудники (19-23 лет), получившие ревакцинацию в возрасте 6-7 лет, спустя 13-17 лет составили группу с наибольшей долей (38,5%) серонегативных к вирусу кори лиц и с наименьшим средним уровнем IgG-антител к вирусу кори (0,58 МЕ/мл) [93].

Работники медицинского учреждения в возрасте 24-48 лет (группы 2-6) также являются группой риска из-за регистрации высокой доли серонегативных к вирусу кори лиц в пределах от 27,5% до 16,8%, то есть около 1/4 сотрудников указанной возрастной когорты восприимчивы к инфекции и могут представлять группу риска по развитию очага кори, уровни IgG-антител к вирусу кори в этих группах составили 0,8-1,58 МЕ/мл [11].

Доля серонегативных среди лиц в возрасте 49-63 лет составляет 5,9-8,6%, а средний уровень IgG-антител к вирусу кори в этих группах находится в пределах 1,9-3,39 МЕ/мл [93, 135].

Самая защищенная от кори возрастная когорта – это лица от 64 лет и старше, внутри которой не было выявлено серонегативных лиц или лиц с сомнительными значениями (Рисунки 3.4, 3.5) [11].

Таблица 3.4 – Статистические значимые ($p < 0,05$) различия в долях серонегативных лиц в различных возрастных группах, полученные критерием χ^2

Сравниваемые группы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	-	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	$P < 0,05$ $\chi^2 = 10,2$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 26,9$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 29,4$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 39,7$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 54,1$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 26,8$
2	Нет достоверных различий	-	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	$P < 0,05$ $\chi^2 = 11,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 12,7$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 20,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 31,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 15,1$
3	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	-	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	$P < 0,05$ $\chi^2 = 12,9$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 14,6$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 22,2$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 31,8$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 15,4$
4	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	-	Нет достоверных различий	$P < 0,05$ $\chi^2 = 7,9$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 27,6$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 31,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 37,9$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 42,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 20,6$
5	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	-	$P < 0,05$ $\chi^2 = 5,9$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 24,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 27,6$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 34,4$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 39,4$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 19,1$
6	$P < 0,05$ $\chi^2 = 10,2$	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	$P < 0,05$ $\chi^2 = 7,9$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 5,9$	-	$P < 0,05$ $\chi^2 = 7,9$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 9,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 16,1$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 24,4$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 11,6$
7	$P < 0,05$ $\chi^2 = 26,9$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 11,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 12,9$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 27,6$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 24,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 7,9$	-	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	$P < 0,05$ $\chi^2 = 11,7$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 5,5$
8	$P < 0,05$ $\chi^2 = 29,4$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 12,7$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 14,6$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 31,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 27,6$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 9,3$	Нет достоверных различий	-	Нет достоверных различий	$P < 0,05$ $\chi^2 = 11,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 5,3$
9	$P < 0,05$ $\chi^2 = 39,7$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 20,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 22,2$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 37,9$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 34,4$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 16,1$	Нет достоверных различий	Нет достоверных различий	-	$P < 0,05$ $\chi^2 = 6,5$	Нет достоверных различий
10	$P < 0,05$ $\chi^2 = 54,1$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 31,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 31,8$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 42,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 39,4$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 24,4$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 11,7$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 11,3$	$P < 0,05$ $\chi^2 = 6,5$	-	Нет достоверных различий

Продолжение Таблицы 3.4

11	P<0,05 $\chi^2=26,8$	P<0,05 $\chi^2=15,1$	P<0,05 $\chi^2=15,4$	P<0,05 $\chi^2=20,6$	P<0,05 $\chi^2=19,1$	P<0,05 $\chi^2=11,6$	P<0,05 $\chi^2=5,5$	P<0,05 $\chi^2=5,3$	Нет досто верных различ ий	Нет досто верных различ ий	-
----	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	------------------------	------------------------	--	--	---

3.3. Распределение уровней IgG-антител к вирусу кори среди различных возрастных групп сотрудников лечебного учреждения

В проведенном исследовании вызвало интерес то, насколько защищены от кори сотрудники медицинской организации, расположенной в крупном мегаполисе в условиях ухудшающейся эпидемической ситуации, как в нашей стране, так и в мире. Целью исследования явилось изучение возрастных особенностей иммунитета к вирусу кори у работников медицинского учреждения с определением групп риска по возникновению очагов кори [93].

В зависимости от содержания защитных уровней IgG-антител к вирусу кори условно были выделены следующие группы:

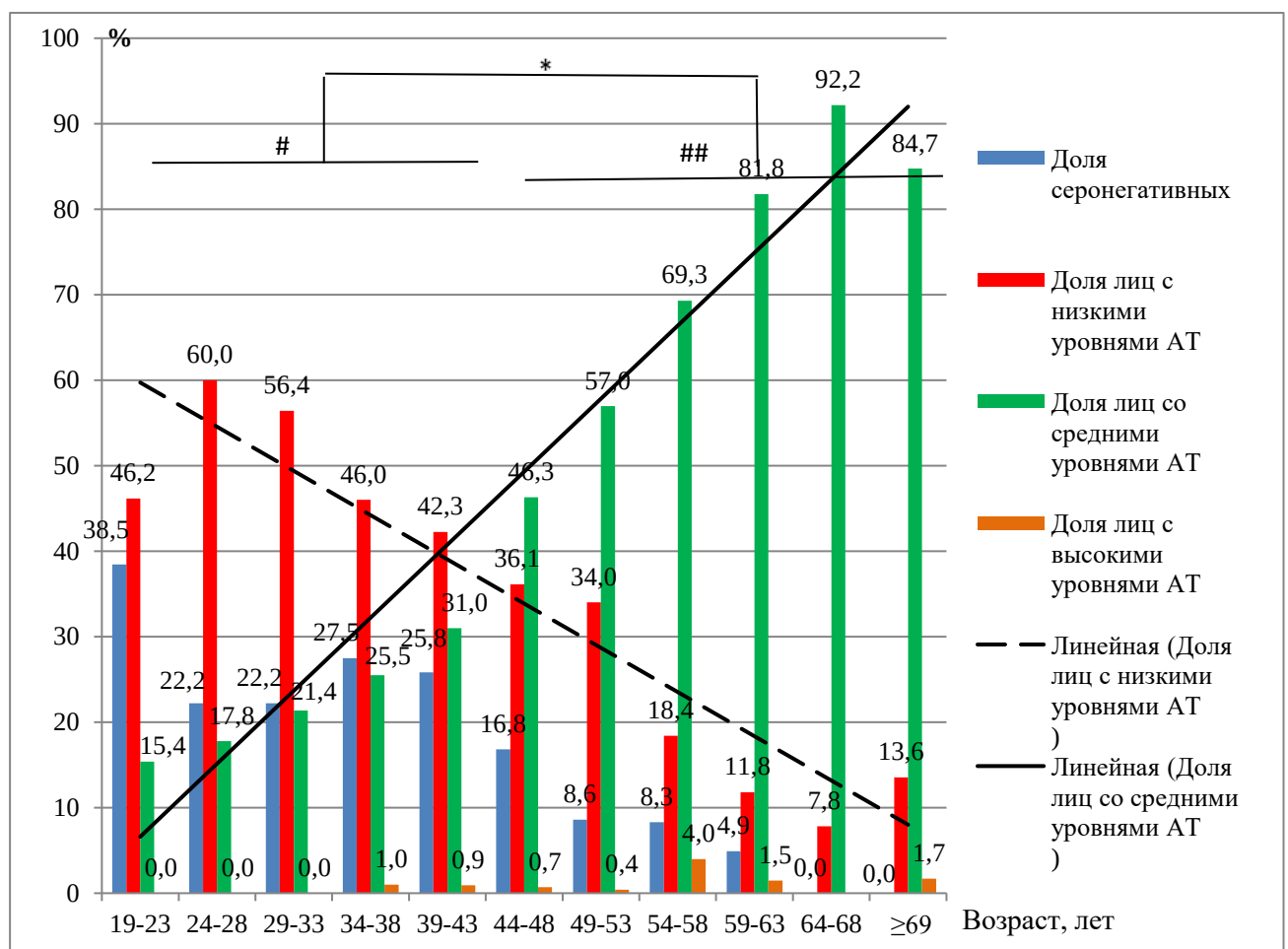
- с низким уровнем IgG-антител – $\geq 0,18$ и $< 1,0$ МЕ/мл;
- со средним – $\geq 1,0$ и $\leq 5,0$ МЕ/мл;
- с высоким – > 5 МЕ/мл [93, 102].

Среди исследованных сывороток вне зависимости от возраста установлено, что 32,3% сотрудников имели низкие уровни IgG-антител, 51,8% — средние, 1,2% — высокие.

В группах молодого и среднего возраста (19–43 лет) антитела в низких значениях ($\geq 0,18$ и $< 1,0$ МЕ/мл) достоверно ($p < 0,05$) преобладали над средними (составляя 46,2–42,3% против 15,4–31,0%) и были значимо выше в сравнении с группами более старшего (старше 43 лет) возраста (составляя 36,1–13,6%) ($p < 0,001$). В тоже время в старших возрастных группах (старше 43 лет), наоборот, антитела в средних значениях преобладали ($p < 0,001$) над низкими (составляя 46,3–

84,7% против 36,1–13,6%), превышая таковые в группах молодого и среднего возраста (15,4–31,0%) ($p < 0,001$).

Анализируя график распределения уровней IgG-антител к вирусу кори среди различных возрастных групп, отчетливо прослеживается тенденция к снижению доли лиц с низкими уровнями IgG-антител и, наоборот, к росту уровней со средними и высокими значениями противокоревых IgG-антител с возрастом (Рисунок 3.6).



Примечание: * - достоверные различия по доле лиц со средним и низким уровнями антител ($p < 0,001$) между возрастными группами 19-43 лет и группами старше 44 лет; # - достоверные различия ($p < 0,05$) между долями лиц со средними и низкими уровнями антител внутри возрастных групп (19-43 лет); ## - достоверные различия ($p < 0,001$) между долями лиц со средними и низкими уровнями антител внутри возрастных групп (старше 44 лет).

Рисунок 3.6 – Внутригрупповое распределение уровней IgG-антител (%) к вирусу кори среди различных возрастных групп сотрудников лечебного учреждения [84]

Таблица 3.5 – Доля серонегативных и уровни IgG-антител к вирусу кори среди различных возрастных групп работников лечебного учреждения [11, 84]

Лет	N	Серонегативные		Сомнительные значения АТ		Низкие уровни АТ		Средние уровни АТ		Высокие уровни АТ	
		<0,11 МЕ/мл		0,11- 0,17 МЕ/мл		≥0,18 и <1,0 МЕ/мл		≥1,0 и ≤5,0 МЕ/мл		>5,0 МЕ/мл	
		Кол ичес тво	Доля (%)	Кол ичес тво	Доля (%)	Кол ичес тво	Доля (%)	Кол ичес тво	Доля (%)	Кол ичес тво	Доля (%)
19-23	39	15	38,5	0	0	18	46,2	6	15,4	0	0
24-28	90	15	16,7	5	5,6	54	60,0	16	17,8	0	0
29-33	117	16	13,7	10	8,6	66	56,4	25	21,4	0	0
34-38	200	40	20,0	15	7,5	92	46,0	51	25,5	2	1
39-43	213	45	21,1	10	4,7	90	42,3	66	31,0	2	0,9
44-48	285	39	13,7	9	3,2	103	36,1	132	46,3	2	0,7
49-53	244	18	7,4	3	1,2	83	34,0	139	57,0	1	0,4
54-58	277	16	5,8	7	2,5	51	18,4	192	69,3	11	4,0
59-63	203	9	4,4	1	0,5	24	11,8	166	81,8	3	1,5
64-68	128	0	0	0	0	10	7,8	118	92,2	0	0
≥69	59	0	0	0	0	8	13,6	50	84,7	1	1,7
Итого	1855	213	11,5	60	3,2	599	32,3	961	51,8	22	1,2

Таким образом, при обследовании работников крупного больничного комплекса с целью определения иммунной прослойки к вирусу кори было обнаружено, что 14,6% сотрудников медицинской организации не имели защитных уровней IgG-антител, в отдельных возрастных группах доля серонегативных составляла 38,5% (лица от 19 до 23 лет). Кроме того, выявлена многочисленная когорта лиц с низкими уровнями специфических IgG-антител: в возрастных группах лиц от 19 до 38 лет сыворотки с низкими значениями уровней IgG-антител составляли от 57% до 77,1% от числа серопозитивных. Достоверные различия ($p < 0,001$) в возрастных группах по доли лиц с низкими уровнями специфических

IgG-антител наблюдались между группами лиц молодого возраста (группа 1-5) и лицами старшего возраста (6-11) [11, 49]. Подобные достоверные различия ($p < 0,001$) в возрастных группах наблюдались и в долях лиц со средними уровнями специфических IgG-антител между группами лиц молодого возраста (группа 1-5) и лицами старшего возраста (6-11).

3.4. Сравнение напряженности гуморального иммунитета к кори у мужчин и женщин, работающих в лечебном учреждении

Из данных литературы известно об имеющихся гендерных различиях в формировании поствакцинального иммунитета. Например, после введения вакцины против вируса клещевого энцефалита выявлена более выраженная динамика накопления вируснейтрализующих антител к штаммам вируса у женщин всех возрастных групп по сравнению с мужчинами [45]. У мужчин наблюдалась потеря протективных уровней антител в более короткие сроки, сохранялась высокая восприимчивость к вирусу клещевого энцефалита и инфицирование происходило чаще, чем у женщин. Однако, вопрос о том, имеются ли различия среди мужского и женского населения по уровню заболеваемости корью, тяжести течения заболевания, наличия иммунитета к данной инфекции, до сих пор остается малоизученным [135].

С целью оценки напряженности гуморального иммунитета к кори у мужчин и женщин, работающих в крупном больничном комплексе, были исследованы уровни IgG-антител к вирусу кори у 1742 работников (403 мужчины и 1339 женщин в возрасте от 25 до 67 лет). Исследуемые были разделены согласно возрасту на 4 группы: до 39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60 и старше, а также по половому признаку на мужчин и женщин [135].

Предварительный анализ данных показал, что распределение уровня IgG-антител к вирусу кори отлично от нормального как у мужчин, так и у женщин ($W=0,87$, $p < 0,001$ и $W=0,88$, $p < 0,001$ соответственно). Тест на линейность Бокса-

Тидвелла выявил, что связь между возрастом и уровнем IgG-антител (с учетом пола респондента) значимо отлична от линейной ($z=1,96$, $p=0,05$) [135].

Анализ результатов исследования показал, что медиана уровня IgG-антител к вирусу кори по всей выборке составила 1,2 [0,4-3,2] МЕ/мл, доля серонегативных составила 15 %. Без учета возраста между мужчинами и женщинами не выявлено значимых различий, ни по уровню IgG-антител: 1,07 [0,4;3,0] МЕ/мл в группе мужчин и 1,3 [0,4;3,3] МЕ/мл в группе женщин ($p=0,28$), ни по доле серонегативных: 13 (10-17)% среди мужчин и 16 (14-18)% среди женщин ($p=0,21$) [135].

С помощью локальной полиномиальной регрессии (LOESS) с применением бутстрепа была проведена аппроксимация связи между возрастом и уровнем IgG-антител к вирусу кори, анализ проводили отдельно для мужчин и женщин, результаты представлены в Таблице 3.6, Рисунке 3.7 [135].

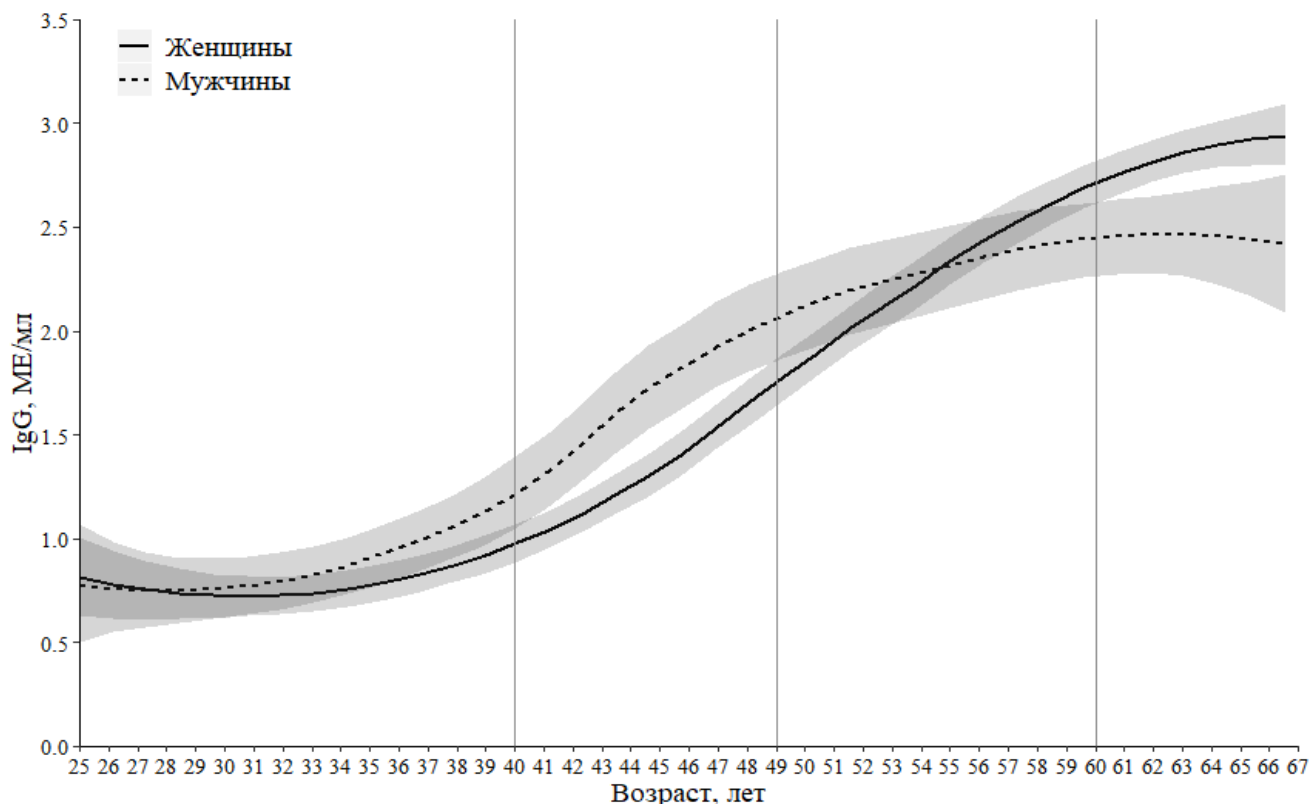


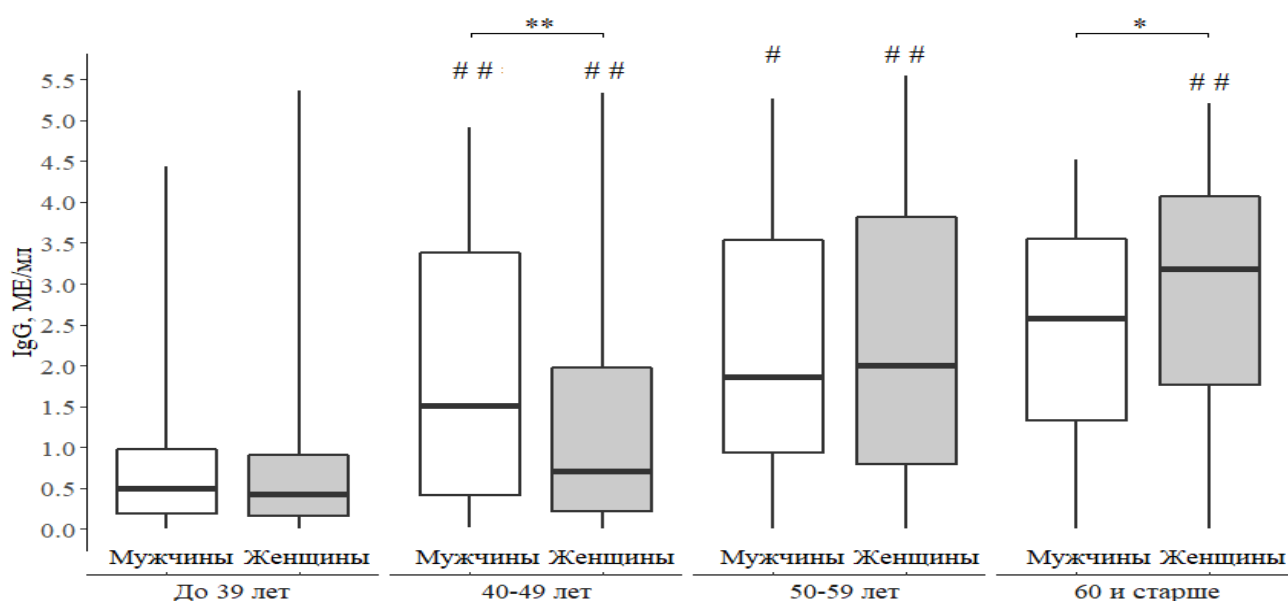
Рисунок 3.7 – Результаты аппроксимации (LOESS-регрессия) связи уровня IgG-антител к вирусу кори и возраста респондентов с учетом их пола [135]

Таблица 3.6 – Результаты аппроксимации (LOESS-регрессия) связи уровня IgG-антител (МЕ/мл) к вирусу кори и возраста респондентов с учетом их пола [135]

Возраст, лет	Уровень IgG-антител и 95% доверительный интервал	
	Женщины	Мужчины
25	0,81(1,00-0,63)	0,78(1,08-0,51)
26	0,78(0,95-0,62)	0,76(1,00-0,56)
27	0,76(0,90-0,62)	0,75(0,95-0,57)
28	0,74(0,86-0,62)	0,75(0,92-0,59)
29	0,73(0,84-0,63)	0,75(0,91-0,61)
30	0,72(0,82-0,63)	0,76(0,91-0,63)
31	0,72(0,81-0,64)	0,78(0,92-0,65)
32	0,73(0,82-0,65)	0,80(0,94-0,67)
33	0,74(0,83-0,66)	0,83(0,97-0,71)
34	0,76(0,85-0,67)	0,87(1,01-0,74)
35	0,78(0,87-0,70)	0,91(1,05-0,78)
36	0,81(0,90-0,72)	0,96(1,11-0,82)
37	0,85(0,94-0,76)	1,01(1,17-0,87)
38	0,89(0,98-0,80)	1,07(1,24-0,93)
39	0,94(1,03-0,84)	1,15(1,32-1,00)
40	0,99(1,08-0,90)	1,25(1,42-1,08)
41	1,06(1,14-0,96)	1,37(1,55-1,19)
42	1,13(1,22-1,03)	1,50(1,68-1,29)
43	1,20(1,31-1,10)	1,62(1,80-1,40)
44	1,29(1,39-1,18)	1,72(1,92-1,51)
45	1,39(1,49-1,28)	1,82(2,01-1,61)
46	1,50(1,61-1,39)	1,91(2,11-1,71)

Возраст, лет	Уровень IgG-антител и 95% доверительный интервал	
	Женщины	Мужчины
47	1,61(1,72-1,50)	2,00(2,19-1,79)
48	1,71(1,82-1,60)	2,06(2,26-1,86)
49	1,81(1,92-1,70)	2,11(2,31-1,92)
50	1,91(2,02-1,80)	2,16(2,35-1,95)
51	2,01(2,13-1,90)	2,19(2,39-1,98)
52	2,11(2,23-2,00)	2,22(2,43-2,01)
53	2,20(2,33-2,10)	2,26(2,47-2,05)
54	2,30(2,42-2,20)	2,30(2,51-2,10)
55	2,39(2,50-2,29)	2,34(2,54-2,14)
56	2,48(2,59-2,37)	2,37(2,57-2,17)
57	2,56(2,67-2,46)	2,40(2,59-2,21)
58	2,64(2,75-2,54)	2,42(2,60-2,22)
59	2,72(2,82-2,58)	2,43(2,61-2,25)
60	2,80(2,90-2,65)	2,44(2,62-2,28)
61	2,80(2,91-2,69)	2,46(2,63-2,29)
62	2,81(2,92-2,72)	2,47(2,64-2,29)
63	2,86(2,97-2,76)	2,46(2,66-2,27)
64	2,90(3,01-2,79)	2,46(2,69-2,24)
65	2,92(3,05-2,80)	2,44(2,73-2,18)
66	2,94(3,09-2,79)	2,42(2,74-2,11)
67	2,95(3,14-2,77)	2,41(2,76-2,02)

Из Рисунка 3.7, Таблицы 3.6 видно, что для некоторых возрастных групп доверительные интервалы линий регрессии не пересекаются (40-49 лет и 60 лет и старше). Это свидетельствует о возможных статистически значимых различиях между мужчинами и женщинами по уровню IgG-антител к вирусу кори в указанных возрастных группах. Следовательно, с учетом пересечения доверительных интервалов линий регрессии, весь возрастной диапазон можно разделить на 4 группы: до 39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60 и старше. Уровень IgG-антител к вирусу кори в выделенных возрастных группах в зависимости от пола представлен в Рисунке 3.8, Таблице 3.7.



Примечание: * - статистически значимые различия между мужчинами и женщинами на уровне $p \leq 0,05$, ** - статистически значимые различия между мужчинами и женщинами на уровне $p \leq 0,001$, # - статистически значимые различия по сравнению с предыдущим возрастным периодом на уровне $p \leq 0,05$, ## - статистически значимые различия по сравнению с предыдущим возрастным периодом на уровне $p \leq 0,001$

Рисунок 3.8 – Уровень IgG-антител к вирусу кори в возрастных группах в зависимости от пола [135]

Таблица 3.7 – Уровень IgG-антител к вирусу кори в возрастных группах в зависимости от пола, Ме [Q1;Q3] [135]

Возрастные группы	IgG, ME/мл		Сравнение по полу
	Мужчины	Женщины	
до 39 лет	0,50[0,19;0,97]	0,42[0,16;0,91]	U=1,11, $p=0,27$
40-49 лет	1,51[0,41;3,38]	0,70[0,22;1,98]	U=3,2, $p=0,001$
50-59 лет	1,86[0,93;3,54]	2,00[0,79;3,83]	U=0,29, $p=0,77$
60 лет и старше	2,90[1,46;3,53]	3,29[1,72;4,07]	U=2,2, $p=0,03$
Сравнение возрастных групп в динамике:			
40-49 лет / до 39 лет	U=5,2, $p_h < 0,001$	U=4,7, $p_h < 0,001$	-
50-59 лет / 40-49 лет	U=2,3, $p_h = 0,04$	U=9,0, $p_h < 0,001$	
60 и старше / 50-59 лет	U=1,3, $p_h = 0,19$	U=4,4, $p_h < 0,001$	

Согласно результатам исследования, уровень IgG-антител к вирусу кори в возрасте 40-49 лет был значимо выше у мужчин, а в возрасте 60 лет и старше — у

женщин. Концентрация IgG-антител к вирусу кори увеличивается с возрастом, как у мужчин, так и женщин. Но, если у мужчин после 50 лет рост концентрации IgG-антител к вирусу кори с возрастом замедляется, то у женщин отмечается увеличение концентрации IgG-антител в каждом следующем возрастном интервале, по сравнению с предыдущим [135].

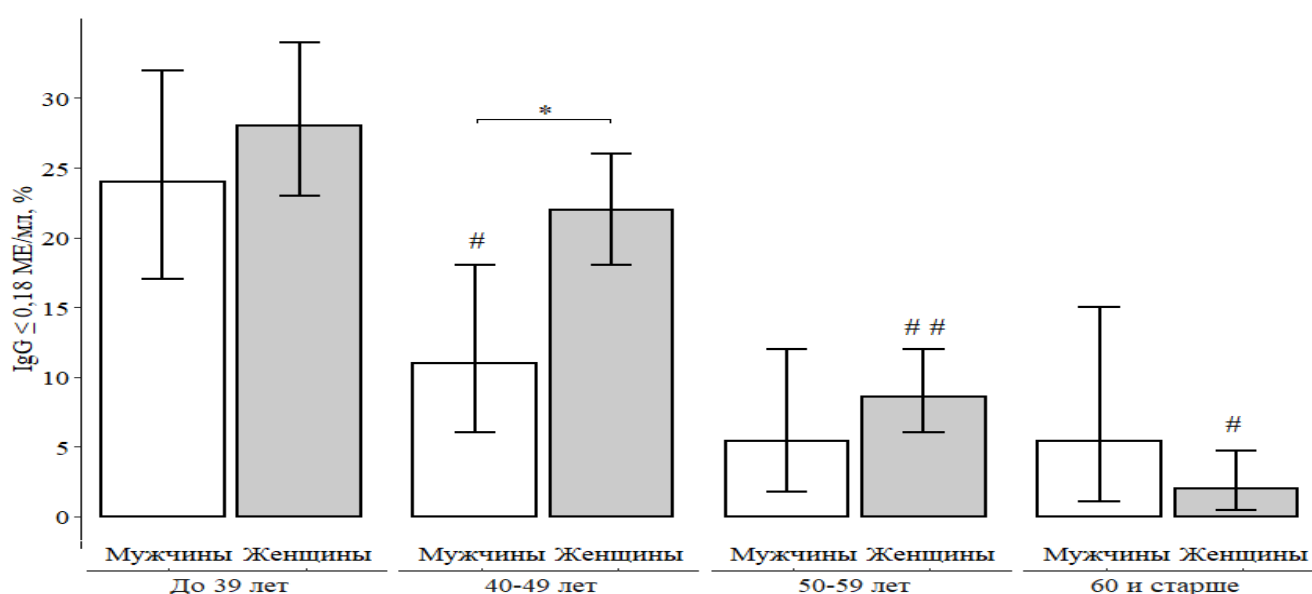
Кроме оценки уровня IgG-антител к вирусу кори была проанализирована доля серонегативных респондентов в каждой возрастной группе в зависимости от пола. Сравнение доли серонегативных респондентов в зависимости от пола проводилось критерием χ^2 , в зависимости от возрастной группы в рамках одного гендера – критерием χ^2 с поправкой Холма, для групп с ожидаемыми частотами менее 5% применялся точный критерий Фишера (Таблица 3.8, Таблица 3.9, Рисунок 3.9) [135].

Таблица 3.8 – Доля серонегативных (IgG <0,18 МЕ/мл) респондентов в возрастных группах в зависимости от пола [135]

Возрастные Группы		IgG <0,18 МЕ/мл		Сравнение по полу
		Мужчины	Женщины	
До 39 лет	% [ДИ]	24 [17-32]%	28 [23-34]%	$\chi^2=0,87$ $p=0,27$
	n/N	34/141	85/300	
40-49 лет	% [ДИ]	11 [6-18]%	22 [18-26]%	$\chi^2=7,0$ $p=0,001$
	n/N	12/113	90/415	
50-59 лет	% [ДИ]	5,4 [1,8-12]%	8,6 [6,0-12]%	$\chi^2=1,1$ $p=0,77$
	n/N	5/93	35/408	
60 и старше	% [ДИ]	5,4 [1,1-15]%	2,0 [0,5-4,7]%	$p=0,16$ по Фишеру
	n/N	3/56	4/216	

Таблица 3.9 – Доля серонегативных (IgG <0,18 МЕ/мл) респондентов при сравнении возрастных групп внутри гендера

Возрастные Группы	IgG <0,18 МЕ/мл	
	Мужчины	Женщины
40-49 лет / до 39 лет	$\chi^2=7,7$, $p_h=0,02$	$\chi^2=3,8$, $p_h=0,06$
50-59 лет / 40-49 лет	$\chi^2=1,9$, $p_h=0,35$	$\chi^2=24,4$, $p_h<0,001$
60 и старше / 50-59 лет	$\chi^2=0,01$, $p_h=0,99$	$\chi^2=10,9$, $p_h=0,001$



Примечание: * - статистически значимые различия между мужчинами и женщинами на уровне $p \leq 0,05$, # - статистически значимые различия по сравнению с предыдущим возрастным периодом на уровне $p \leq 0,05$, ## - статистически значимые различия по сравнению с предыдущим возрастным периодом на уровне $p \leq 0,001$

Рисунок 3.9 – Доля серонегативных (IgG <0,18 МЕ/мл) респондентов в выделенных возрастных группах в зависимости от пола [135]

В возрастной группе 40-49 лет доля серонегативных женщин была значимо выше доли серонегативных мужчин: 22 (18-26) % и 11 (6-18)% соответственно ($\chi^2=7,0$, $p=0,001$) [135].

Также стоит отметить, что снижение доли серонегативных лиц среди мужчин наблюдалось в возрасте после 40 лет (с дальнейшей стабилизацией), а у женщин —

в возрасте после 50 лет (с дальнейшим снижением). Несмотря на различия в динамике, доля серонегативных лиц среди мужчин и женщин в возрасте старше 60 лет значимо не различалась: 5,4 (1,1-15)% и 2,0 (0,5-4,7)% соответственно ($p=0,16$ по Фишеру) [135].

Таким образом, установленные гендерные различия в сохранении уровней антител к вирусу кори подчеркивают необходимость в дополнительном введении доз живой коревой вакцины в определенных возрастных группах мужчин и женщин.

3.5. Напряжённость гуморального иммунитета к кори у сотрудников родильного отделения

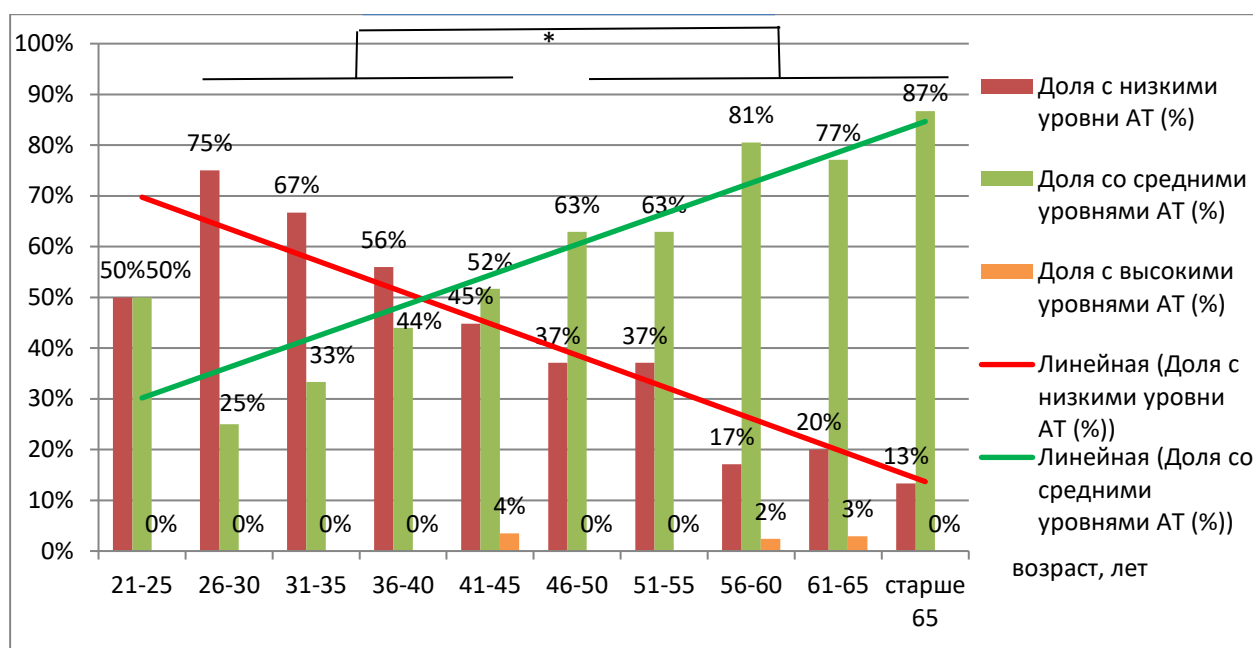
На фоне высокой заболеваемости корью вызывает глубокую озабоченность возникновение очагов коревой инфекции в родильных домах. Основная опасность кори в период беременности заключается в ее тяжелом течении и высокой летальности от осложнений, таких как пневмония и дыхательная недостаточность, высоком риске преждевременных родов и плацентарной недостаточности. В связи с этим нами был исследован 271 образец сыворотки крови сотрудниц родильного отделения. Сотрудники родблока были распределены на 10 групп в зависимости от возраста с интервалом в 5 лет, начиная с 21 года, в исследовании принимали участие только женщины (Таблица 3.10) [49].

Исследование выявило отсутствие защитных уровней антител у 13% сотрудников. Наиболее высокая доля лиц без защитных уровней антител отмечалась во 2 и 3 возрастной группе и составила 29,4% и 30,8%, а наиболее низкая — в старших возрастных группах (в возрасте от 56 лет), в которых менее 5% респондентов не имели защитных уровней антител. Доли серонегативных лиц достоверно отличались во 2, 3 и 4 группах при сравнении с 8, 9 и 10. В 5 группе достоверные различия установлены только при сравнении с 8 и 9 группами (Таблица 3.10) [49].

Таблица 3.10 – Уровни IgG-антител к вирусу кори у сотрудниц родильного отделения в зависимости от возраста [49]

Группа женщин (возраст, лет)	Количество	Серонегативные результаты	Серопозитивные результаты	Средний уровень IgG-АТ
		<0,18 МЕ/мл	>0,18 МЕ/мл	
1-я (21-25)	7	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,32
2-я (26-30)	17	5 (29,4%)	12 (70,6%)	0,42
3-я (31-35)	13	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0,35
4-я (36-40)	32	7 (21,9%)	25 (78,1%)	0,7
5-я (41-45)	36	7 (19,4%)	29 (80,6%)	0,68
6-я (46-50)	41	6 (14,6%)	35 (85,4%)	1,3
7-я (51-55)	32	3 (9,4%)	29 (90,6%)	1,47
8-я (56-60)	42	2 (4,7%)	40 (95,3%)	2,55
9-я (61-65)	36	1 (2,8%)	35 (97,2%)	2,36
10-я (>65)	15	0 (0%)	15 (100%)	3,47

Анализ серопозитивных лиц среди сотрудников родильного отделения с разделением значений уровней противокоревых IgG-антител на низкие, средние и высокие показал, что в группах от 21 до 40 лет регистрируется большее количество сывороток с низкими значениями от 75 до 50% (Рисунок 3.10). Показана выраженная тенденция к росту доли лиц со средними уровнями антител с возрастом и к спаду доли лиц с низкими уровнями антител. Так, у лиц в возрасте 56-60, 61-65 и старше 65 лет доля лиц со средними уровнями антител составила 81, 77, и 87%, соответственно [49].



Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) в долях лиц с низкими уровнями антител между группами 6, 7, 8, 9, 10 и группами 2, 3, 4, 5

Рисунок 3.10 – Распределение уровней IgG-антител (%) к вирусу кори среди возрастных групп работников родильного отделения [49]

Таблица 3.11 – Распределение уровней антител (%) к вирусу кори среди возрастных групп сотрудниц родильного отделения [49]

Уровни IgG-АТ, МЕ/мл	Возрастные группы (лет)									
	1 (21-25)	2 (26-30)	3 (31-35)	4 (36-40)	5 (41-45)	6 (46-50)	7 (51-55)	8 (56-60)	9 (61-65)	10 (65+)
Низкий (<1,0)	3 (50%)	9 (75%)*	6 (66,7%)	14 (56%)*	13 (44,8%)*	13 (37,1%)*	10 (34,5%)*	7 (17,1%)*	7 (20%)*	2 (13,3%)*
Средний (1,0-5,0)	3 (50%)	3 (25%)	3 (33,3%)	11 (44%)	15 (51,7%)	22 (62,9%)	19 (65,5%)	33 (80,5%)	27 (77,1%)	13 (86,7%)
Высокий (>5,0)	0	0	0	0	1 (3,5%)	0	0	1 (2,4%)	1 (2,9%)	0

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) в долях лиц с низкими уровнями антител между группами 6, 7, 8, 9, 10 и группами 2, 3, 4, 5.

Анализ показал наличие значимых различий в долях лиц с низкими уровнями IgG-антител к вирусу кори между старшими возрастными группами (группы 6, 7, 8, 9, 10), где данный показатель составил от 13 до 37%, и группами лиц молодого возраста (группы 2, 3, 4, 5) — от 45 до 75% [49].

Выявление низких уровней IgG-антител к вирусу кори у значительной доли лиц (35,6% из 236 обследуемых всех возрастов) вызывает озабоченность, поскольку с возрастом они становятся серонегативными — группой риска по инфицированию корью [11].

Таким образом, полученные нами результаты по количеству серонегативных взрослых в целом подтверждают данные, полученные в предыдущих главах исследования. Так, наличие большой доли серонегативных сотрудников родильного блока (13%) в случае заноса инфекции, может стать причиной внутрибольничной вспышки кори, не только среди пациентов, но и среди медицинских работников [49].

3.6. Исследование напряженности гуморального иммунитета к кори у работников лечебного учреждения после проведения вакцинации

Целью дальнейшего исследования явилось изучение гуморального иммунного ответа на введении вакцины против кори серонегативным сотрудникам городской клинической больницы города Москвы. Исследовано 206 сывороток крови после введения бустер-дозы вакцины у персонала больницы.

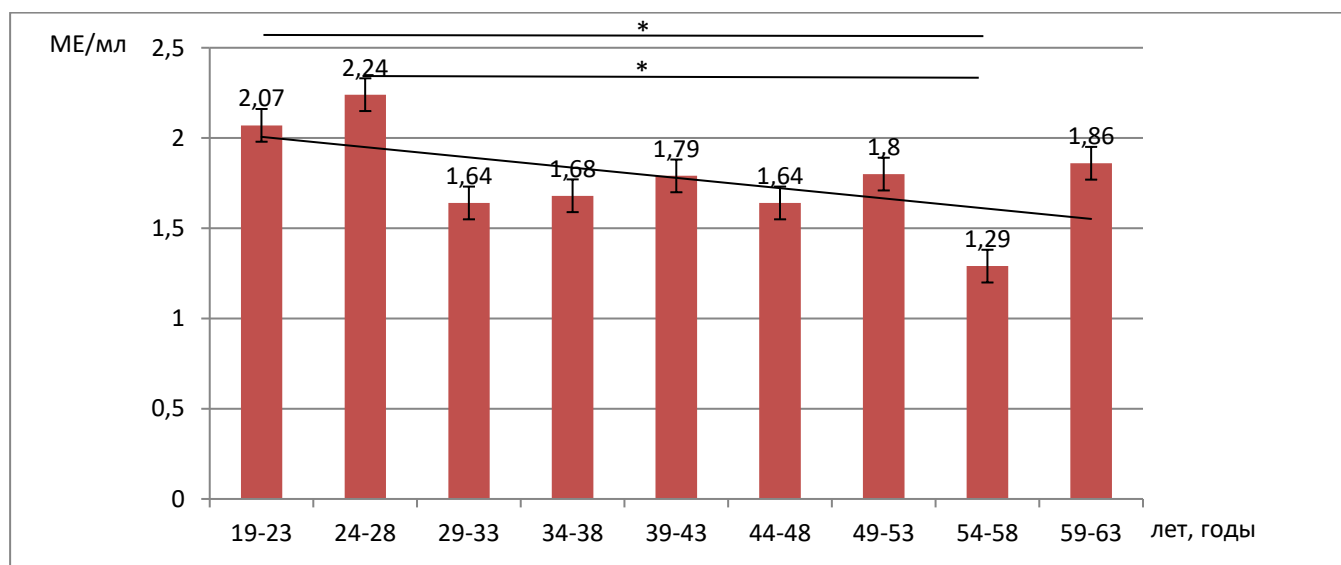
Для выявления возрастных особенностей гуморального иммунного ответа на вакцинацию против кори у работников медицинского учреждения обследуемые были распределены на группы, начиная с 19 лет с интервалом каждые 5 лет — всего 9 групп (Таблица 3.12) [11]. В поствакцинальном периоде из исследованных 206 сывороток крови 2 образца (1%) оказались серонегативными ($<0,18$ МЕ/мл), 204 (99%) — серопозитивными ($\geq 0,18$ МЕ/мл) к вирусу кори. У всех исследованных лиц отмечался прирост концентрации IgG-антител к вирусу кори после

ревакцинации от 0,05 до 5,44 МЕ/мл. Отмечено значимое увеличение уровней IgG-антител после вакцинации, составившее $Me=1,73$ [0,79;3,23] МЕ/мл ($p<0,001$).

Возрастные особенности формирования поствакцинальных антител

При анализе сывороток крови в зависимости от возраста участников в исследование включен 201 образец, так как данных о возрасте 5 сотрудников медицинской организации не было указано [93].

Показано, что наибольшие уровни IgG-антител к вирусу кори после вакцинации отмечались в группах лиц молодого возраста: 19-23 (2,07 [1,4;3,5] МЕ/мл) и 24-28 лет (2,24 [1,42-3,54] МЕ/мл); наименьшие медианные уровни антител наблюдались в группе лиц старшего возраста — 54-58 лет (1,29 [0,5;2,1] МЕ/мл) (Рисунок 3.11). Различия уровней антител были установлены только в сравнении групп лиц 19-23, 24-28 лет с группой старшего возраста 54-58 лет (Рисунок 3.11) ($p<0,05$). В других возрастных группах концентрация антител регистрировалась в пределах 1,64-1,86 МЕ/мл и значимо не отличалась друг от друга.



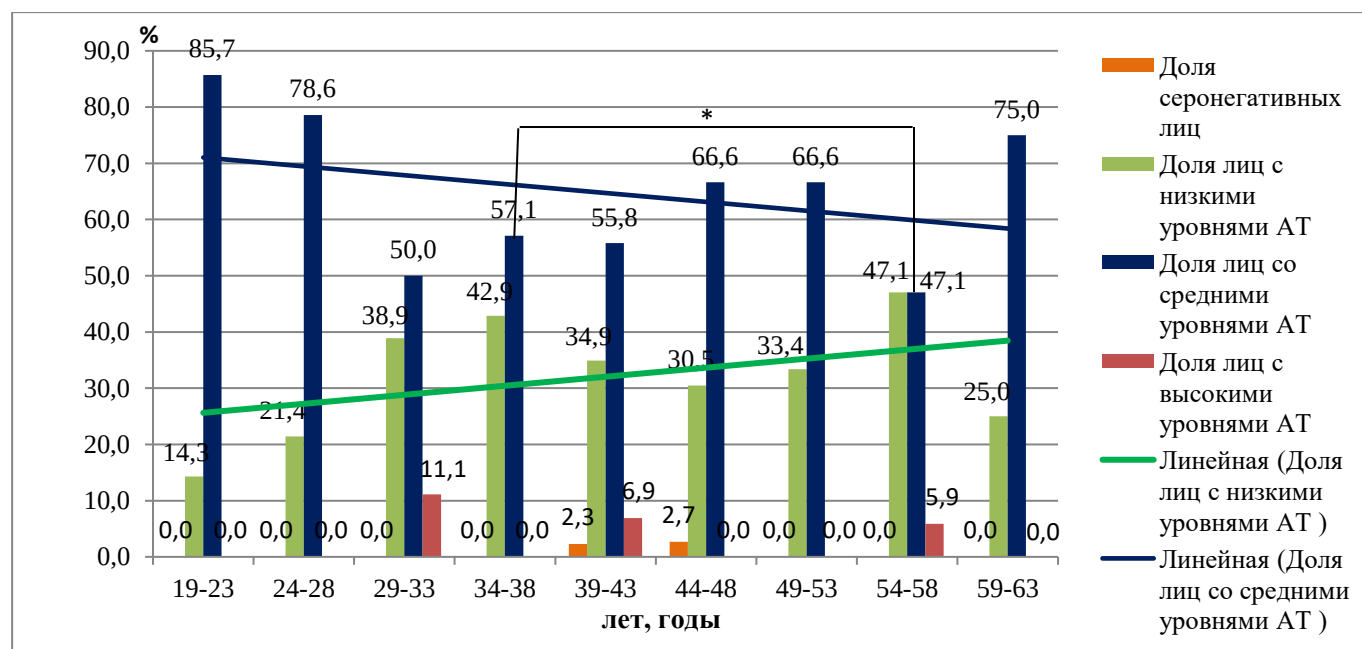
Примечание: * - различия между сравниваемыми возрастными группами на уровне $p<0,05$.

Рисунок 3.11 – Уровни IgG-антител к вирусу кори у сотрудников медицинского учреждения после вакцинации, в зависимости от возраста [93]

Анализ серопозитивных лиц с распределением значений уровней противокоревых IgG-антител на низкие (менее 1,0 МЕ/мл), средние (1,0-5,0 МЕ/мл) и высокие (больше 5,0 МЕ/мл) показал, что бо́льшую долю (от 85,7% до 47,1%) во всех возрастных группах представляют лица со средним уровнем антител (Рисунок 3.12, Таблица 3.12) ($p < 0,05$). Наибольшая доля лиц со средними уровнями антител регистрируется в группах 19-23 и 24-28 лет, составляя 85,7% и 78,6%, соответственно. Большая доля лиц с низким уровнем антител выявлена в группе сотрудников 54-58-лет ($p < 0,05$). В данной возрастной группе доля лиц с низким уровнем антител сравнилась с долей лиц со средними уровнями и составила 47,1% [49].

Лица с высокими уровнями IgG-антител были малочисленными и определились в возрастных группах 29-33 (11,1%), 39-43 (6,9%), 54-58-летних (5,9%) [49].

Выявление низких уровней IgG-антител к вирусу кори у значительной доли лиц, привитых живой коревой вакциной (63 из 201 обследуемого - 31,3%) вызывает обеспокоенность, поскольку с возрастом они могут стать серонегативными — группой риска по инфицированию корью [49].



Примечание: *- $p < 0,05$ различия методом χ^2 при сравнении долей лиц со средним уровнем IgG-антител в группах лиц 34-38 лет и 54-58 лет.

Рисунок 3.12 – Внутригрупповое распределение уровней антител (%) к вирусу кори среди возрастных групп работников лечебного учреждения после вакцинации [135]

Таблица 3.12 – Распределение уровней антител (%) к вирусу кори среди возрастных групп работников лечебного учреждения после ревакцинации[11]

Лет	N	Серонегативные	Уровни АТ до 0,5 МЕ/мл	Уровни АТ от 0,5 до 1,0 МЕ/мл	Средние уровни АТ	Высокие уровни АТ
		<0,18 МЕ/мл	0,19-0,5 МЕ/мл	0,5 - 1,0 МЕ/мл	1,0 - 5,0 МЕ/мл	>5,0 МЕ/мл
19-23	14	0,0	0,0	14,3	85,7	0,0
24-28	14	0,0	0,0	21,4	78,6	0,0
29-33	18	0,0	11,1	27,8	50,0	11,1
34-38	35	0,0	20,0	22,9	57,1*	0,0
39-43	43	2,3	4,7	30,2	55,8	6,9
44-48	36	2,7	13,9	16,6	66,6	0,0
49-53	12	0,0	16,7	16,7	66,6	0,0
54-58	17	0,0	23,5	23,5	47,1*	5,9
59-63	12	0,0	0,0	25,0	75,0	0,0
Примечание: *- достоверные различия на уровне $p < 0,05$ методом χ^2 при сравнении долей лиц со средним уровнем IgG-антител в группах лиц 34-38 лет и 54-58 лет.						

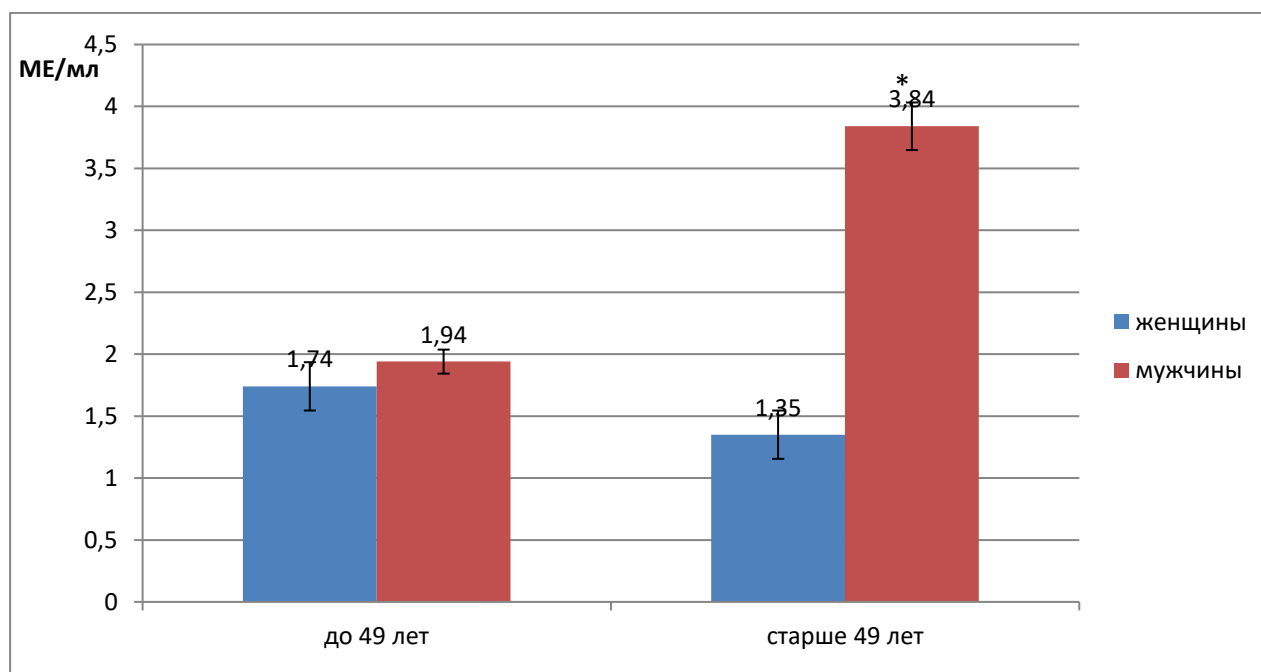
Таким образом, сотрудники молодого возраста (19-23 и 24-28 лет) отвечали на ревакцинацию более высокими уровнями антител, и доля лиц с низкими уровнями IgG-антител после вакцинации в данных возрастных группах была наименьшей ($p < 0,05$). Кроме того, следует отметить, что в группе лиц 54-58 лет выявлены наименьшие средние уровни IgG-антител (1,29 МЕ/мл) и наибольшая доля лиц с низкими уровнями IgG-антител после введения бустер-дозы вакцины ($p < 0,05$).

Группа работников в возрасте 29-53 лет характеризовалась наличием меньшей доли лиц со средними уровнями антител – от 50% до 66,6%, и большей доли лиц с низкими уровнями антител – от 30,5% до 47,1% ($p < 0,05$). В группе лиц 39-43 и 44-48 наряду с относительно большой долей лиц с низкими уровнями антител (34,9 и 30,5% соответственно) отмечалось наличие серонегативных лиц (2,3% и 2,7% соответственно) [49].

В ходе проведения исследования наблюдается тенденция к росту доли лиц с низкими уровнями IgG-антител к вирусу кори и к снижению доли лиц со средними значениями с увеличением возраста. Достоверные различия показаны при сравнении долей лиц со средними уровнями антител в группах лиц 34-38 лет и 54-58 лет ($p < 0,05$) [49].

Влияние гендерных различий на формирование поствакцинальных антител

При сравнении уровней IgG-антител к вирусу кори в зависимости от пола установлено, что среди лиц молодого и среднего возраста (до 49 лет) значимые различия в уровнях IgG-антител между мужчинами и женщинами не выявлены. Однако выявлены различия в группе лиц старше 49 лет: у женщин этой возрастной группы концентрация IgG-антител оказалась ниже, чем у мужчин и составила 1,35 [0,71-1,87] МЕ/мл против 3,84 [3,31-4,09] МЕ/мл, соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 3.13) [49, 98].



Примечание: * - различия между сравниваемыми группами мужчин и женщин на уровне $p < 0,05$

Рисунок 3.13 – Уровни IgG-антител к вирусу кори у сотрудников медицинского учреждения после вакцинации, в зависимости от возраста [93]

Следовательно, введение дополнительной дозы вакцины против кори способствует нарастанию уровней IgG-антител во всех возрастных группах, при этом значимые различия в уровнях антител зарегистрированы среди лиц молодого возраста (от 19 до 28 лет) ($p < 0,05$) где были зарегистрированы наибольшие уровни ($p < 0,05$). В возрасте старше 49 лет поствакцинальные антитела у мужчин формируются в значениях выше, чем у женщин ($p < 0,05$). В более молодом возрасте влияние гендерных различий на формирование поствакцинальных антител не выявлено [93].

3.7. Уровни противокоревых антител субклассов IgG₁, IgG₃, IgG₄ до и после вакцинации

Изменение спектра субклассов IgG после введения вакцины против кори в настоящее время мало изучено и представляет определенный интерес в связи с тем, что, согласно данным литературы, по вкладу каждого субкласса IgG в прирост уровня специфических антител можно судить о типе и особенностях формирования гуморального иммунного ответа в различных половозрастных группах.

Методом ИФА были исследованы сыворотки крови 178 человек, ранее серонегативных к вирусу кори, до и через 1 мес. после вакцинации, с определением субклассов IgG₁, IgG₃, IgG₄ –антител к вирусу кори.

IgG₁-антитела

До вакцинации у 173 человек из 178 регистрировались IgG₁-антитела, у 5 человек — не определялись.

При анализе уровней субтипов IgG-антител к вирусу кори у вакцинированных лиц, установлено, что наименьшая доля IgG₁ относительно общего уровня IgG-антител выявлена у лиц с более высокой концентрацией IgG-антител, а наибольшая доля (до 63,3%) IgG₁ — у лиц с низкими уровнями IgG-антител (Рисунок 3.10) ($p < 0,05$). Прослеживается четкая тенденция к уменьшению доли субкласса IgG₁ в общем количестве IgG-антител с увеличением их уровня.

Таким образом, у лиц с низкими уровнями (до 1,0 МЕ/мл) IgG-антител к вирусу кори вклад доли субтипа IgG₁ – наибольший (от 10 до 63%). И наоборот у лиц с высокими уровнями (более 5,0 МЕ/мл) IgG-антител, доля IgG₁-субтипа составляет не более 9%. Коэффициент корреляции между этими двумя показателями составляет -0,74, что говорит о их сильной корреляции (Рисунок 3.14) ($p < 0,05$) [135, 49].

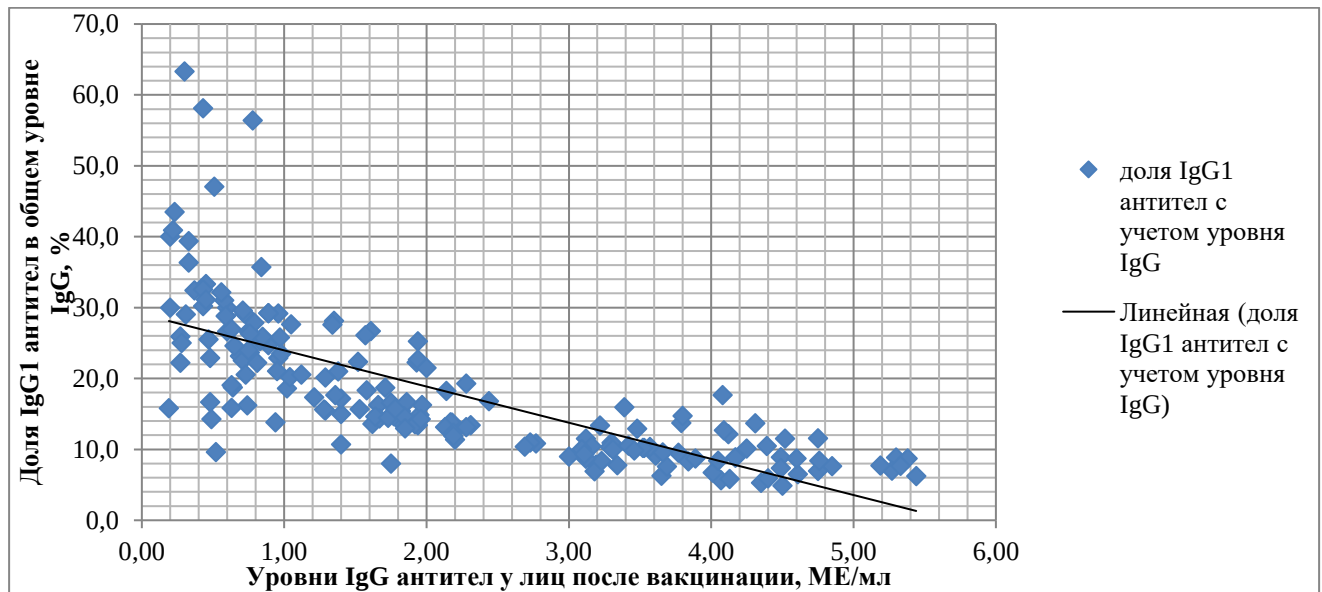


Рисунок 3.14 – Корреляционная зависимость доли IgG₁ антител в общем уровне IgG в зависимости от концентрации IgG-антител к вирусу кори у исследованных лиц через 1 мес. после вакцинации

Для дальнейшего анализа полученных результатов оценивали прирост антител, вычислялся показатель по следующей формуле: $\Delta \text{IgG} = \text{IgG}_{\text{после вакцинации}} - \text{IgG}_{\text{до вакцинации}}$. Прирост общего уровня специфических противокоревых IgG-антител после вакцинации наблюдался у всех исследуемых и составлял от 0,06 до 5,41 МЕ/мл. После вакцинации IgG₁-антитела определяются у всех обследованных в пределах от 0,03 до 0,72 МЕ/мл.

Прирост IgG₁-антител к вирусу кори после вакцинации отмечался практически у всех исследованных лиц, кроме 5 человек, у которых уровень IgG₁-антител не изменился. Данные люди ответили на вакцинацию низкими уровнями

IgG-антител (до 0,5 МЕ/мл). У остальных респондентов отмечался прирост уровней IgG₁-антител в пределах от 0,01 МЕ/мл до 0,68 МЕ/мл.

При анализе распределения долей прироста субклассов IgG-антител к вирусу кори у исследованных лиц через 1 мес. после вакцинации установлено, что наибольший вклад в увеличение концентрации IgG-антител вносят IgG₁ у лиц с низкими уровнями антител (<1,0 МЕ/мл), а наименьший — высокими уровнями антител (>4,0 МЕ/мл) после вакцинации (Рисунок 3.15). Прослеживается обратная зависимость и тенденция к уменьшению доли прироста IgG₁-антител в приросте общих IgG с увеличением уровня IgG-антител после вакцинации. Коэффициент корреляции между этими двумя показателями составляет -0,58 [93].

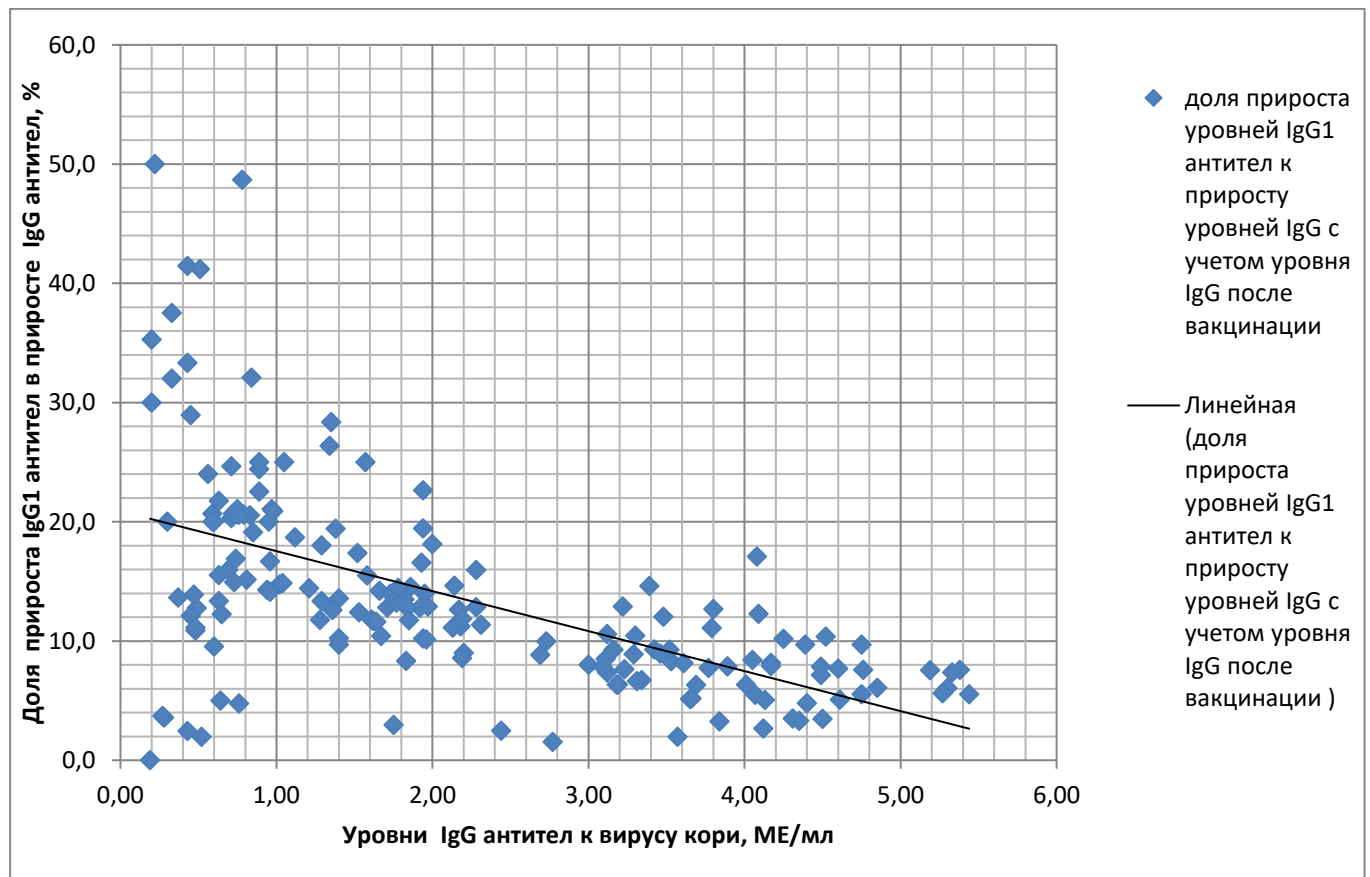


Рисунок 3.15 – Доля прироста IgG₁-субкласса в приросте уровня IgG-антител до и через 1 мес. после вакцинации с учетом общих уровней IgG-антител к вирусу кори у исследованных лиц

Для проведения более информативного анализа по выявлению особенностей гуморального иммунного ответа на вакцинацию против кори с определением роли

IgG₁-субкласса и большей наглядности представления данных, обследуемые были распределены на следующие группы по уровню IgG-антител после вакцинации:

А - (<1,0 МЕ/мл)

Б - (1,0-2,0 МЕ/мл)

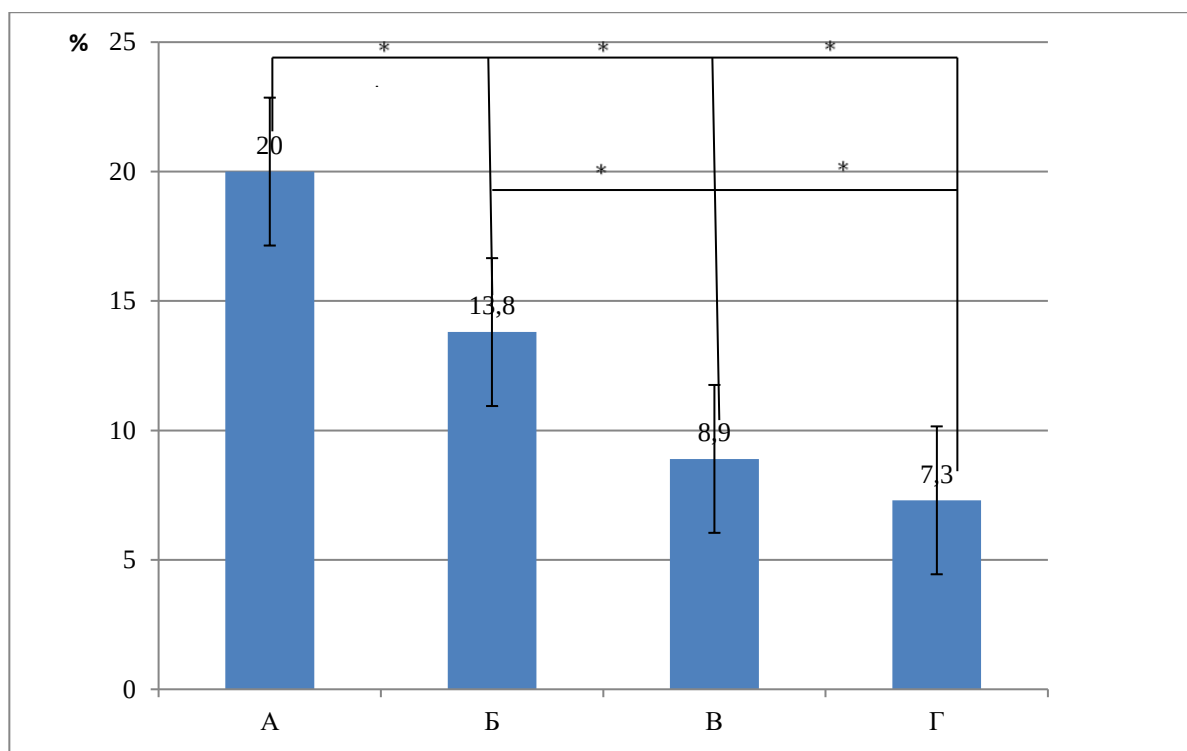
В - (2,0-4,0 МЕ/мл)

Г - (>4,0 МЕ/мл).

В группе А –доля прироста концентрации IgG₁-антител составила 20% (13,5-24,2), в группе Б — 13,9% (12,4-16,6), в группе В — 8,9% (6,5-11,5), в группе Г — 7,4% (5,5-8,3) (Таблица 3.13, Рисунок 3.16). Таким образом, доли прироста уровня IgG₁-антител обратно пропорциональны уровню IgG-антител с уменьшением уровня (Г>В>Б>А) (p<0,01).

Таблица 3.13 – Доли прироста IgG₁-антител в приросте общей концентрации IgG к вирусу кори в зависимости от уровней IgG-антител после вакцинации, %

Уровни IgG-антител после вакцинации	$\Delta\text{IgG}_{1\text{-субтип}}/\Delta\text{IgG} \cdot 100\%$
А (<1,0 МЕ/мл)	20 (13,8-24,2)
Б (1,0-2,0 МЕ/мл)	13,8 (11,8-16,8)
В (2,0-4,0 МЕ/мл)	8,9 (7,7-11,2)
Г (>4,0 МЕ/мл)	7,3 (5,5-8,1)
Сравнение групп	
А/Б	U=747,5, p<0,01
А/В	U=347, p<0,01
А/Г	U=182, p<0,01
Б/В	U=295,5, p<0,01
Б/Г	U=424, p<0,01
В/Г	U=246, p<0,01
Примечание: Для сравнения групп использовался U критерий Манна-Уитни.	



Примечание: *- достоверные различия на уровне $p < 0,01$.

Рисунок 3.16 – Доли прироста IgG₁-антител в приросте общей концентрации IgG к вирусу кори в зависимости от уровней IgG-антител после вакцинации, %

IgG₃-антитела

Из 178 сывороток исследованных до вакцинации у 82 человек (46,1%) IgG₃-антитела не определялись. После вакцинации IgG₃-антитела не удалось выявить у 43 человек (24,1%). Однако, у 33 (40,2%) человек, IgG₃-антитела не определялись как до, так и после вакцинации. У 23 человек (13%) исходные уровни IgG₃-антител выше, чем после вакцинации. У части исследованных (5,3%) IgG₃-антитела определялись до введения вакцины против кори и не зарегистрированы в поствакцинальном периоде. Таким образом, у 90 человек (50%) обследованных лиц вакцинация не сопровождалась увеличением уровней IgG₃-антител.

Сопоставление уровней субклассов противокоревых антител после вакцинации показало, что только у 6 человек (3,4%) уровни IgG₃-антител были выше или аналогичны уровням IgG₁-антител, у остальных исследованных — значительно (более чем в 1,5 раза) ниже уровня IgG₁-антител. У исследованных IgG₁-антитела против кори преобладают над IgG₃ как до вакцинации (у 168 человек - 94,4%), так и в поствакцинальном периоде (у 172 человек - 96,6%).

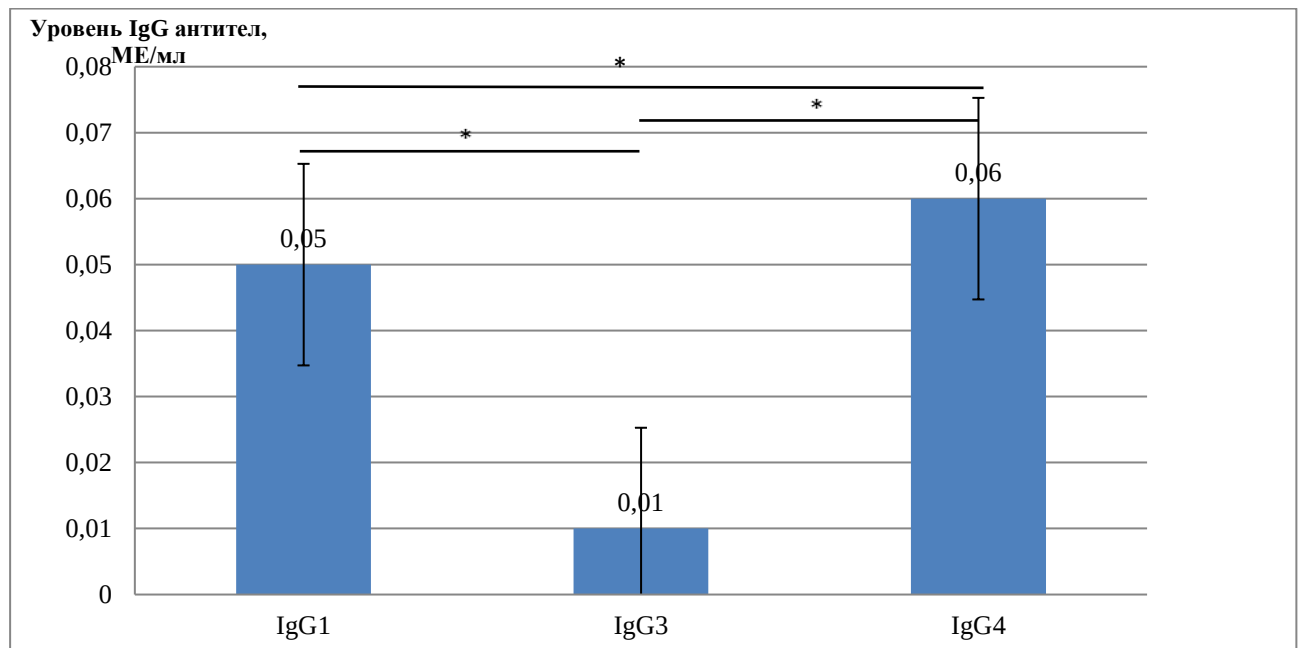
IgG₄-антитела

IgG₄-антитела против вируса кори перед вакцинацией были выявлены у всех исследованных лиц, средний уровень составил 0,06 МЕ/мл. Прирост IgG₄-антител в поствакцинальном периоде отмечен у 156 человек (87,6%), у 20 человек (11,2%) уровни IgG₄-антител уменьшились, при этом у 2 из них они снизились до неопределяемых, у 2 человек (1,1%), значения антител не изменились.

Сопоставление субклассов противокоревых антител показало, что если до вакцинации у большей части (60,6%) исследуемых уровни IgG₄-антител были одинаковы или выше, чем уровни IgG₁-антител, то, после вакцинации у 146 человек (82%) уровни IgG₄-антител оказались ниже, чем уровни IgG₁-антител.

Соотношение спектра субклассов специфических IgG антител к вирусу кори до и после введения вакцины

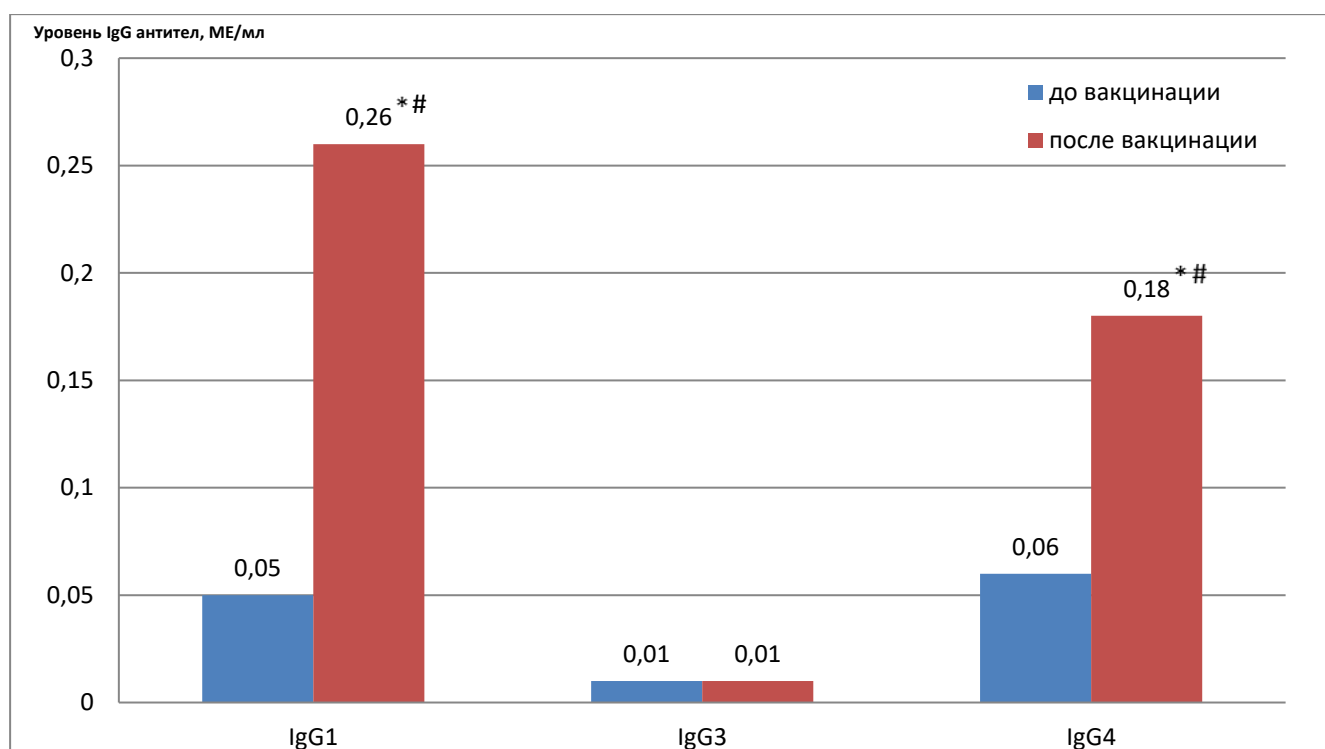
При анализе соотношения уровней различных субклассов IgG-антител у респондентов было установлено, что до вакцинации преобладали IgG₄-субклассы (0,06 МЕ/мл), а также IgG₁-антитела (0,05 МЕ/мл), медианный уровень IgG₃-антител составил 0,01 МЕ/мл (Рисунок 3.17)



Примечание: * - статистически значимые различия между сравниваемыми субтипами на уровне $p \leq 0,001$.

Рисунок 3.17 – Спектр субклассов специфических IgG антител в сыворотке крови респондентов до вакцинации

Через 1 мес. после вакцинации соотношение субклассов изменилось – наиболее высокие значения регистрировались в субклассе IgG₁ ($p < 0,001$): уровень IgG₁-антител значимо ($p < 0,001$) вырос (в 5,2 раза) и составил 0,26 [0,2; 0,34] МЕ/мл. Концентрация IgG₄-антител была выше IgG₁, однако также увеличилась (в 3 раза) по сравнению с исходным уровнем и составила 0,18 МЕ/мл [0,12; 0,24], медианные уровни IgG₃-субкласса значимо не изменились (Рисунок 3.18).



Примечание: * - статистически значимые различия между медианными уровнями субтипов IgG до вакцинации в сравнении с медианными уровнями субтипов IgG после вакцинации, на уровне $p \leq 0,001$ (критерий Вилкоксона); # - статистически значимые различия между медианными уровнями субтипов IgG после вакцинации на уровне $p \leq 0,001$ (критерий Манна-Уитни).

Рисунок 3.18 – Спектр субклассов противокоревых IgG антител в сыворотке крови лиц до и после вакцинации

Таким образом, в ранний поствакцинальный период в спектре субтипов преобладают IgG₁-антитела, способные к быстрой активации комплемента, опсонизации антигена. В случае преобладания IgG₄ над IgG₁ при уровне антител против кори ниже защитных значений увеличивается вероятность возникновения заболевания.

Таким образом, уровни субтипов IgG-антител (IgG₁, IgG₃, IgG₄) значительно ($p < 0,001$) различаются между собой, как до, так и после вакцинации, что вероятно может быть связано с их ролью в формировании противокоревого иммунитета.

3.8. Анализ распределения субклассов IgG₁-, IgG₃-, IgG₄-антител до и после вакцинации в различных возрастных группах

В исследовании участвовали лица в возрасте от 20 до 57 лет. Респонденты были распределены на возрастные группы с шагом каждые 5 лет, всего сформировано 7 групп:

- 1 — лица в возрасте от 20 до 24 лет;
- 2 — от 25 до 29 лет;
- 3 — от 30 до 34 лет;
- 4 — от 35 до 39 лет;
- 5 — от 40 до 44 лет;
- 6 — от 45 до 49 лет;
- 7 — старше 50 лет [11, 62].

Анализ концентрации субтипов IgG-антител в различных возрастных группах показал, что до вакцинации уровень IgG₁-антител в группах составлял от 0,05 до 0,07 МЕ/мл, IgG₄-антител — от 0,04 до 0,09 МЕ/мл, IgG₃-антител — 0,01 МЕ/мл. При сравнении уровней IgG₁- и IgG₃-антител между возрастными группами значимые различия не выявлены. Однако при сравнении концентраций IgG₄-антител установлено, что в группе от 20 до 24 лет данный показатель (0,09 МЕ/мл) достоверно выше, чем у лиц от 25 до 29 лет и от 40 до 44 лет (0,07 МЕ/мл) ($p < 0,001$). Во всех возрастных группах выявлено значимое увеличение концентрации IgG₁-, IgG₄-антител после вакцинации ($p < 0,001$). Уровни IgG₃-антител также достоверно возрастали по сравнению с исходными показателями в группах от 20 до 24 и от 25 до 29 лет ($p < 0,05$).

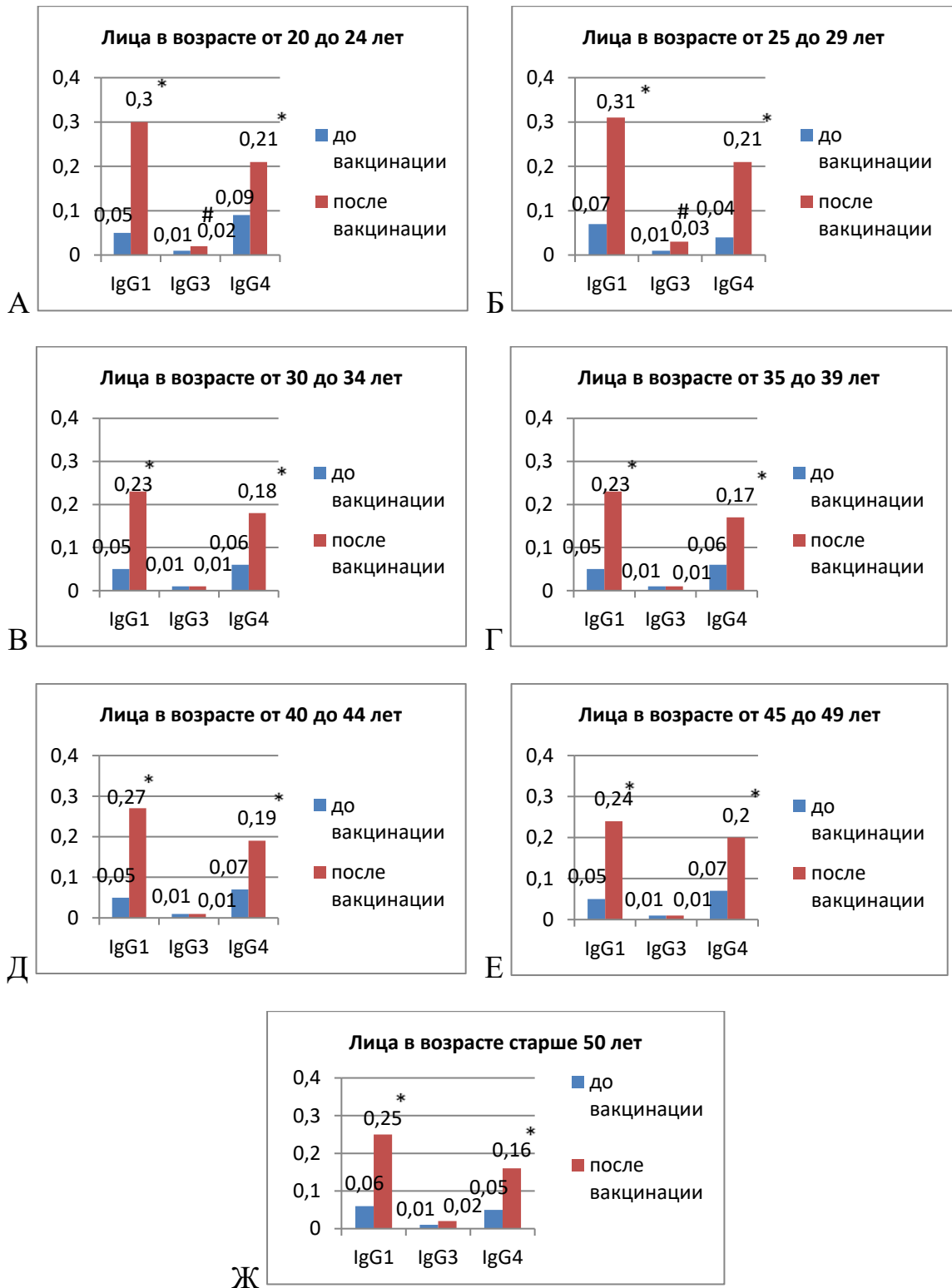
При анализе уровней IgG₃- и IgG₄-субтипов антител после вакцинации статистически значимые различия в зависимости от возраста не выявлены. Тогда как при сравнении медианных уровней IgG₁-антител выявлены следующие различия ($p < 0,05$): концентрация антител в группы 1 (0,3 МЕ/мл) была выше, чем в группах 4 (0,23 МЕ/мл) и 7 (0,25 МЕ/мл); в группе 2 (0,31 МЕ/мл) – выше, чем в группах 4 (0,23 МЕ/мл), 6 (0,24 МЕ/мл) и 7 (0,25 МЕ/мл); в группе 4 (0,23 МЕ/мл) – ниже, чем в группе 5 (0,27 МЕ/мл).

Таким образом, в поствакцинальном периоде наиболее высокие уровни IgG₁-антител выявляются в группе лиц молодого возраста (от 20 до 29 лет), а низкие — в группах лиц старше 45 лет [52].

Также была проведена оценка соотношения изучаемых субтипов IgG-антител между собой во всех возрастных группах до и после вакцинации. Установлено, что концентрация IgG₄-антител до вакцинации была выше, чем IgG₁-антител во всех исследованных группах, кроме группы от 25 до 29 лет и лиц старше 50 лет (Таблица 3.14, Рисунок 3.19) [52].

Таблица 3.14 – Уровни субтипов IgG-антител к вирусу кори до вакцинации в зависимости от возраста, Ме [Q₁;Q₃]

Суб- типы IgG	Сравниваемые группы (лет)						
	1 (20-24)	2 (25-29)	3 (30-34)	4 (35-39)	5 (40-44)	6 (45-49)	7 (>50)
IgG ₁	0,05 [0,04;0,06]	0,07 [0,05;0,095]	0,05 [0,04;0,07]	0,05 [0,03;0,08]	0,05 [0,04;0,09]	0,06 [0,03;0,08]	0,06 [0,05;0,1]
IgG ₃	0,01 [0,0;0,01]	0,01 [0,0;0,03]	0,01 [0,0;0,01]	0,01 [0,0;0,02]	0,01 [0,0;0,01]	0,01 [0,0;0,02]	0,01 [0,0;0,03]
IgG ₄	0,09 [0,06;0,13]	0,04 [0,03;0,06]	0,06 [0,03;0,09]	0,06 [0,03;0,09]	0,07 [0,05;0,09]	0,07 [0,04;0,12]	0,05 [0,04;0,11]
Сравнение групп							
IgG ₄ : гр.1/гр.2		U=52,5, $p < 0,01$					
IgG ₄ : гр.2/гр.5		U=168, $p < 0,05$					



Примечание: статистически значимые различия между медианными уровнями субтипов IgG до вакцинации в сравнении с медианными уровнями субтипов IgG после вакцинации, на уровне $p \leq 0,001$ (критерий Вилкоксона) - *; на уровне $p \leq 0,05$ (критерий Вилкоксона) - #.

Рисунок 3.19 – Распределения уровней субтипов противокоревых IgG-антител (МЕ/мл) в различных возрастных группах до и после вакцинации

После иммунизации соотношение IgG_4 - и IgG_1 -субтипа изменилось. Уровень IgG_4 -антител оказался ниже, чем IgG_1 -антител во всех возрастных группах (Таблица 3.15). Следовательно, проведенная бустеризация повышает уровень IgG_1 -антител во всех возрастных группах, особенно у лиц молодого возраста (от 20 до 29 лет), что, учитывая особенности данного субкласса IgG , усиливает противокоревой иммунный ответ в случае встречи организма с возбудителем [36].

Таблица 3.15 – Уровни субтипов IgG -антител к вирусу кори после вакцинации в зависимости от возраста, Ме $[Q_1; Q_3]$

Субтипы IgG	Сравниваемые группы (лет)						
	1 (20-24)	2 (25-29)	3 (30-34)	4 (35-39)	5 (40-44)	6 (45-49)	7 (>50)
IgG_1	0,3 [0,27;0,33]	0,31 [0,28;0,33]	0,23 [0,19;0,37]	0,23 [0,17;0,32]	0,27 [0,22;0,41]	0,24 [0,17;0,36]	0,25 [0,12;0,3]
IgG_3	0,02 [0,01;0,04]	0,03 [0,01;0,08]	0,01 [0,0;0,02]	0,01 [0,005;0,03]	0,01 [0,008;0,05]	0,01 [0,01;0,04]	0,02 [0,01;0,03]
IgG_4	0,21 [0,17;0,28]	0,21 [0,15;0,23]	0,18 [0,14;0,22]	0,17 [0,11;0,23]	0,19 [0,15;0,26]	0,2 [0,09;0,25]	0,16 [0,06;0,27]
Сравнение групп							
IgG_1 : гр.1/гр.4		$U=214, p<0,05$					
IgG_1 : гр.1/гр.7		$U=108, p<0,05$					
IgG_1 : гр.2/гр.4		$U=156,5, p<0,01$					
IgG_1 : гр.2/гр.6		$U=123,5, p<0,05$					
IgG_1 : гр.2/гр.7		$U=78, p<0,05$					
IgG_1 : гр.4/гр.5		$U=560, p<0,05$					

При анализе прироста субтипов IgG -антител (ΔIgG) к вирусу кори в различных возрастных группах установлено, что ΔIgG_1 в 1-ой (0,25 МЕ/мл) и 2-ой (0,25 МЕ/мл) группах значимо выше, чем в 4-ой (0,18 МЕ/мл), 6-ой (0,18 МЕ/мл) и 7-ой (0,18 МЕ/мл) группах. Следовательно, наблюдалась тенденция к снижению прироста IgG_1 с возрастом, однако в 5-ой возрастной группе (от 40 до 44 лет) уровень ΔIgG_1 составлял 0,23 МЕ/мл, выбиваясь из данной тенденции, и был сопоставим с показателями 1 и 2 групп (от 20 до 29 лет) (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Прирост (Δ) IgG-, IgG₁- и IgG₄-антител к вирусу кори после вакцинации, Ме [Q₁;Q₃]

Возр. группы (N)	Δ IgG, МЕ/мл	Δ IgG ₁ , МЕ/мл	Δ IgG ₄ , МЕ/мл
1 (16)	1,88 (1,33-3,34)	0,25 (0,21-0,28)	0,11 (0,08-0,17)
2 (14)	2,12 (1,66-3,17)	0,25 (0,21-0,29)	0,13 (0,1-0,2)
3 (20)	1,62 (0,58-3,22)	0,18 (0,13-0,21)	0,13(0,07-0,17)
4 (43)	1,27 (0,63 -2,9)	0,18 (0,12-0,25)	0,09 (0,03-0,17)
5 (36)	2,11 (0,96-4,02)	0,23 (0,12-0,33)	0,12 (0,05-0,22)
6 (28)	1,58 (0,64-3,23)	0,18 (0,1-0,29)	0,11 (0,02-0,16)
7 (21)	1,4 (0,46-2,62)	0,14 (0,05-0,23)	0,1 (0,02-0,15)
Сравнение групп			
Δ IgG ₁ (2)/ Δ IgG ₁ (7)	U=74, p<0,05		
Δ IgG ₁ (2)/ Δ IgG ₁ (6)	U=122, p<0,05		
Δ IgG ₁ (2)/ Δ IgG ₁ (4)	U=177,5, p<0,05		
Δ IgG ₁ (1)/ Δ IgG ₁ (7)	U=94,5, p<0,05		
Δ IgG ₁ (1)/ Δ IgG ₁ (6)	U=156, p<0,01		
Δ IgG ₁ (1)/ Δ IgG ₁ (4)	U=246, p<0,05		

Корреляционные связи между уровнями прироста IgG-, IgG₁ - и IgG₄-антител к вирусу кори до и после вакцинации в различных возрастных группах

Также была проведена оценка корреляционных связей между приростом IgG-, IgG₁-, и IgG₄-антител к вирусу кори до и после вакцинации в различных возрастных группах. В 1-ой возрастной группе (от 20 до 24 лет) отсутствует корреляционная связь между между Δ IgG и Δ IgG₁, Δ IgG и Δ IgG₄, Δ IgG₁ и Δ IgG₄ (Таблица 3.17) [135].

Во 2-ой возрастной группе (от 25 до 29 лет) наблюдается высокая положительная корреляция ($r=0,83$) ($p<0,001$) между Δ IgG и Δ IgG₄, то есть чем больше прирост общего уровня IgG-антител, тем больше прирост IgG₄-антител.

Таблица 3.17 – Оценка корреляционных связей между уровнями прироста (Δ) IgG-, IgG₁- и IgG₄-антител к вирусу кори до и после вакцинации в различных возрастных группах

Возрастные группы (N)	Коэффициент корреляции (r) Δ IgG и Δ IgG ₁ до и после вакцинации	Коэффициент корреляции (r) Δ IgG и Δ IgG ₄ до и после вакцинации	Коэффициент корреляции (r) Δ IgG ₁ и Δ IgG ₄ до и после вакцинации	Коэффициент корреляции (r) IgG ₁ и IgG ₄ до вакцинации	Коэффициент корреляции (r) IgG ₁ и IgG ₄ после вакцинации
1 (16)	0,39	0,23	0,14	-0,39	0,18
2 (14)	0,49	0,84	0,49	0,26	0,21
3 (20)	0,90	0,82	0,79	-0,03	0,48
4 (43)	0,76	0,70	0,66	0,30	0,59
5 (36)	0,59	0,60	0,51	0,45	0,32
6 (28)	0,60	0,65	0,84	0,90	0,81
7 (21)	0,73	0,83	0,80	0,72	0,86

В 3-ей возрастной группе (от 30 до 34 лет) высокая положительная корреляционная связь обнаружена между Δ IgG и Δ IgG₁ ($r=0,89$) ($p<0,001$), между Δ IgG и Δ IgG₄ ($r=0,82$) ($p<0,001$), а также между Δ IgG₁ и Δ IgG₄ ($r=0,79$) ($p<0,001$). Таким образом, установлено, что в данной возрастной группе с увеличением прироста общего уровня IgG-антител после вакцинации, увеличивается прирост IgG₁ и IgG₄ субтипов.

В 4-ой возрастной группе (от 35 до 39 лет) высокая положительная корреляционная связь обнаружена между Δ IgG и Δ IgG₁ ($r=0,75$), между Δ IgG и Δ IgG₄ ($r=0,70$) до и после вакцинации.

В 5-ой возрастной группе (от 40 до 44 лет) высокой корреляционной связи между всеми сравниваемыми показателями не обнаружена, однако прослеживалась

средняя корреляция между ΔIgG и ΔIgG_1 ($r=0,59$), между ΔIgG и ΔIgG_4 ($r=0,60$) до и после вакцинации, а также между ΔIgG_1 и ΔIgG_4 ($r=0,51$).

В 6-ой возрастной группе (от 45 до 49 лет) наблюдается высокая положительная корреляция ($r=0,83$) ($p<0,001$) между IgG_1 и IgG_4 как до вакцинации ($r=0,90$) ($p<0,001$), так и после вакцинации ($r=0,81$) ($p<0,001$), а также между ΔIgG_1 и ΔIgG_4 до и после вакцинации ($r=0,84$) ($p<0,001$).

В 7-ой возрастной группе (старше 50 лет) наблюдается высокая положительная корреляция между всеми сравниваемыми показателями.

Таким образом, в старших возрастных группах (45 лет и старше) наблюдалась сильная корреляционная связь между приростом уровней IgG_1 - и IgG_4 -субтипов после вакцинации, а также в уровнях IgG_1 и IgG_4 -субтипов как до вакцинации, так и после вакцинации. Тогда как в других возрастных группах подобная корреляция не выявлялась.

В возрастной группе лиц от 25 до 29 лет прирост уровня IgG -антител после вакцинации коррелирует только с приростом уровней IgG_4 -антител [135].

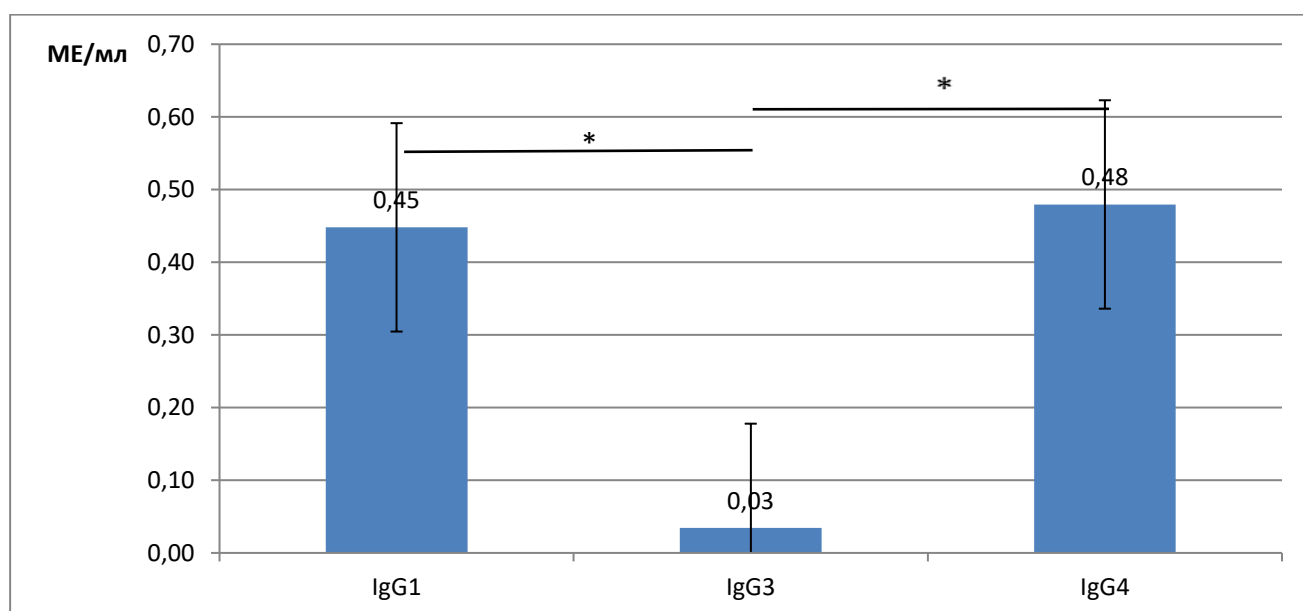
Также можно выделить несколько возрастных групп (лица в возрасте от 20 до 24 лет, в возрасте от 40 до 44 лет), в которых прирост уровня IgG -антител после вакцинации не коррелирует с приростом уровней IgG_1 - и IgG_4 -субтипов.

3.9. Уровни противокоревых антител субклассов IgG_1 , IgG_3 , IgG_4 у серопозитивных сотрудников

Для сравнения уровней субтипов IgG -антител исходно серопозитивных лиц на этапе поддержания иммунологической памяти и изначально серонегативных лиц, привитых противокоревой вакциной (через 1 мес. после вакцинации), была выделена группа контроля. Для анализа уровня субтипов IgG_1 , IgG_3 , IgG_4 на этапе поддержания иммунологической памяти была исследована сыворотка крови 30 сотрудников стационара от 25 до 48 лет со средним уровнем (от 2,5 до 3,5 МЕ/мл) противокоревых IgG -антител. Средний возраст исследуемых составил 42 [36-46]

года. В исследовании приняли участие 23 женщины (77%) и 7 мужчин (23%), у всех из них в медицинской документации имелась отметка о проведенной вакцинации против кори более 2 лет назад. Группы сопоставимы по половозрастным характеристикам с исследуемыми серонегативными сотрудниками.

При анализе соотношения уровней различных субклассов IgG-антител у респондентов из группы контроля было установлено, что у них преобладали IgG₁- и IgG₄-субклассы, составляя, соответственно, 0,45 [0,41-0,47] МЕ/мл и 0,48 [0,41-0,54] МЕ/мл, уровень IgG₃-антител составил 0,03[0,01-0,06] МЕ/мл (Рисунок 3.20).



Примечание: * - статистически значимые различия между сравниваемыми субтипами на уровне $p \leq 0,001$ методом U-критерия Манна-Уитни.

Рисунок 3.20 – Спектр субклассов специфических IgG антител в сыворотке крови сотрудников из группы контроля

При анализе уровней субтипов IgG-антител к вирусу кори в группе контроля, как и у вакцинированных, прослеживается тенденция к уменьшению доли субкласса IgG₁ в общем количестве IgG-антител с увеличением их уровня (Рисунок 3.21).

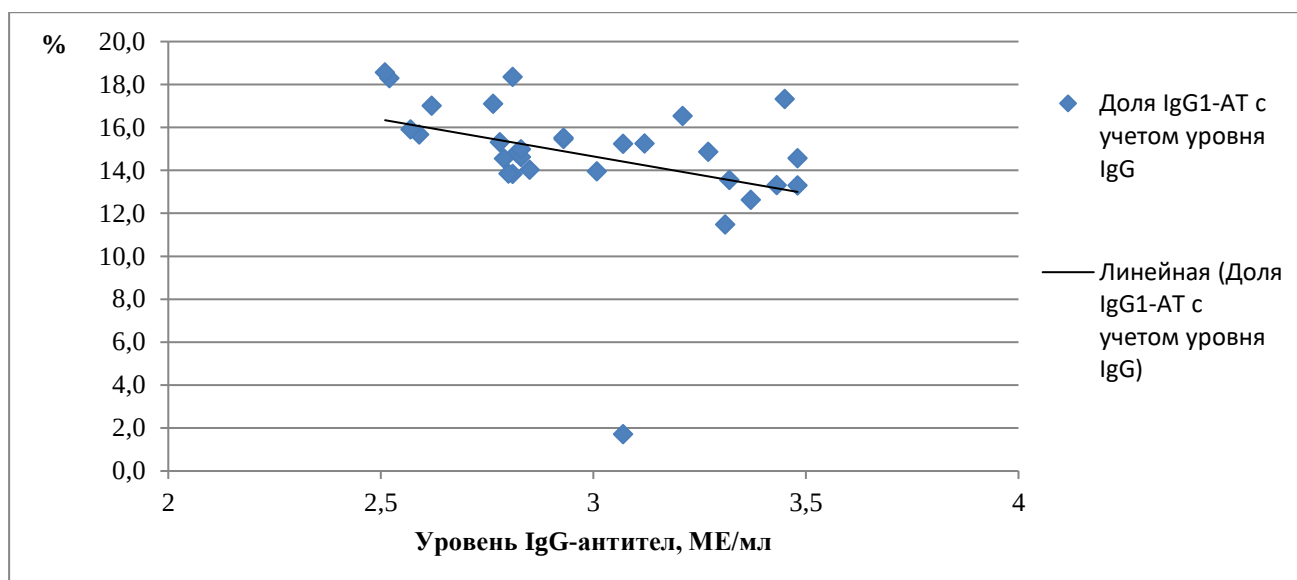


Рисунок 3.21 – Корреляция доли IgG₁ антител в общем уровне IgG и концентрации IgG-антител к вирусу кори у серопозитивных сотрудников [135]

У всех исследованных сотрудников уровень IgG₃-антител был значительно ниже, чем уровень IgG₁- и IgG₄-антител [135].

IgG₄-антитела против вируса кори были выявлены у всех сотрудников группы контроля, средний уровень составил 0,48 [0,41-0,54] МЕ/мл. Как и при анализе уровней IgG₁-антител прослеживается тенденция к снижению доли IgG₄-антител в общем уровне IgG-антител с увеличением уровня IgG-антител (Рисунок 3.22).

При сравнении уровней IgG₁-, IgG₃-, IgG₄-антител у респондентов из группы контроля в зависимости от возраста значимых различий не установлено.

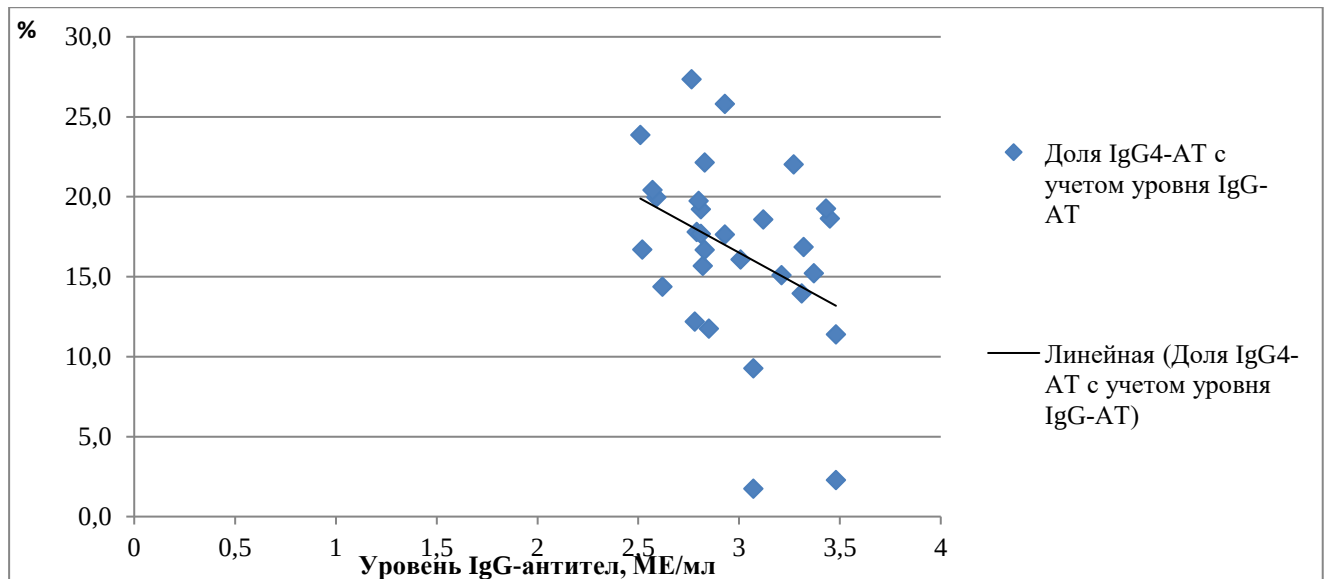
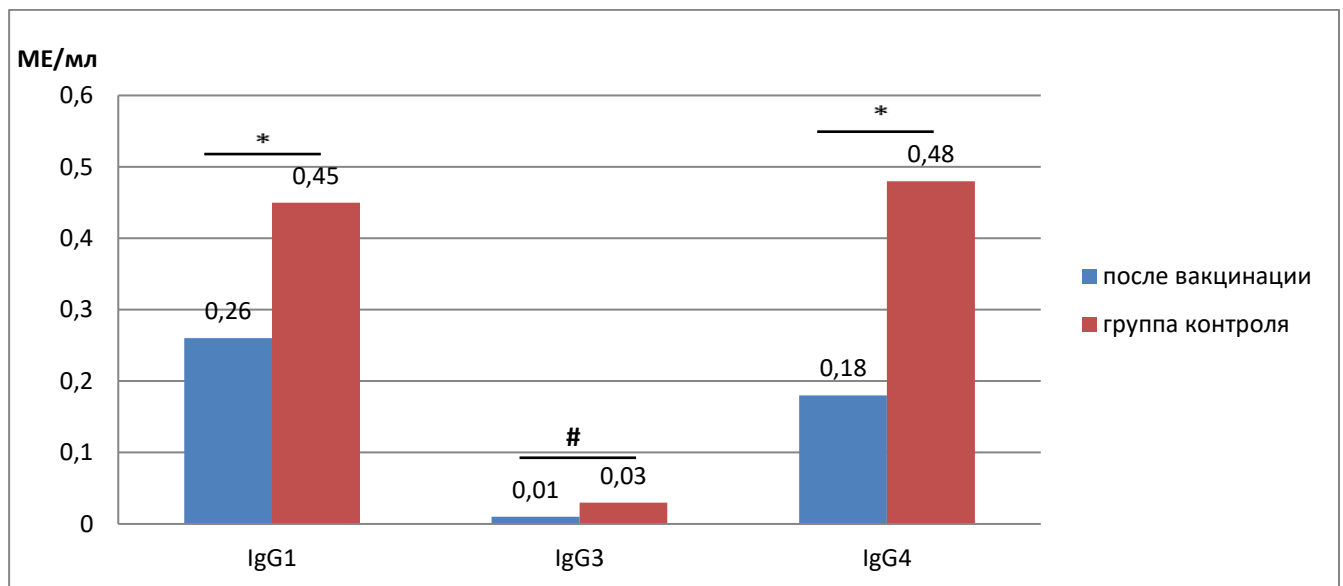


Рисунок 3.22 – Корреляция доли IgG₄ антител в общем уровне IgG и концентрации IgG-антител к вирусу кори у серопозитивных сотрудников

При сравнении спектра субклассов IgG после введения вакцины против кори и у сотрудников из группы контроля установлено, что средний уровень IgG₁-антител в 1,7 раз выше ($p \leq 0,001$), уровень IgG₃-антител – в 3 раза выше ($p \leq 0,05$), уровень IgG₄-антител – в 2,6 раз ($p \leq 0,001$) выше в группе контроля, чем у вакцинированных сотрудников (Рисунок 3.23).



Примечание: * - статистически значимые различия между сравниваемыми группами (после вакцинации и серопозитивные) на уровне $p \leq 0,001$, # - на уровне $p \leq 0,05$.

Рисунок 3.23 – Спектр субклассов специфических IgG антител в сыворотке крови сотрудников после вакцинации и сотрудников из группы контроля

Таким образом, на этапе поддержания иммунологической памяти и в поствакцинальный период (через 1 мес. после вакцинации) у исследованных нами сотрудников медицинской организации в спектре субклассов преобладали IgG₁- и IgG₄-антитела, уровень IgG₃-субтипа оставался низким. Однако если у лиц из группы изначально серонегативных после вакцинации уровень IgG₁-антител был выше, чем уровень IgG₄-антител, то в группе серопозитивных уровень IgG₁- и IgG₄-антител значимо не различался. Также показано, что средний уровень всех исследованных субтипов у сотрудников из группы контроля был значительно выше, чем у лиц изначально серонегативных вакцинированных против кори, что может быть связано с индивидуальными особенностями иммунного ответа на живую коревую вакцину в группе вакцинированных. Возможно, поэтому у данных сотрудников уровень специфических IgG-антител с возрастом снизился ниже защитного уровня.

3.10. Сопоставление напряженности гуморального иммунитета к кори с заболеваемостью корью в различных возрастных группах

В связи с тем, что с 2012 года подтвержденных случаев кори в ГКБ имени Д.Д. Плетнева зарегистрировано не было, нами было принято решение проанализировать заболеваемость всего населения города Москвы и сравнить с полученными данными популяционного иммунитета к кори в различных возрастах. Заболеваемость в интересующих нас возрастных группах была рассчитана исходя из зарегистрированных в системе АИС ОРУИБ подтвержденных случаев кори в городе Москве и демографических показателей Управления Федеральной службы государственной статистики по г. Москве за 2018 год.

Установлено, что за 2018 год в городе Москве был зарегистрирован 481 случай коревой инфекции у лиц старше 19 лет, 81 случай кори среди привитых, 71 случай подозрительный на внутрибольничную заболеваемость, в том числе среди работников медицинских организаций, 27 медицинских работников заболели

корью. Для более детального изучения повозрастной заболеваемости корью была проанализирована заболеваемость всего взрослого населения города Москвы. Наибольшее число случаев кори среди взрослого населения зарегистрировано в возрасте 39-43 года – 98 случаев, что составляет 20,4% в структуре заболеваемости. Доля лиц в возрасте 19-23 лет составила 14,6%. Доля в структуре увеличивалась с увеличением возраста вплоть до группы 39-43 лет. И начиная с возраста 44-48 лет доля более старших возрастных групп в структуре заболеваемости не превышает 6,2 %, уменьшаясь до 0 % в возрастном интервале 64-68 лет (Рисунок 3.24, Таблица 3.18) [84].

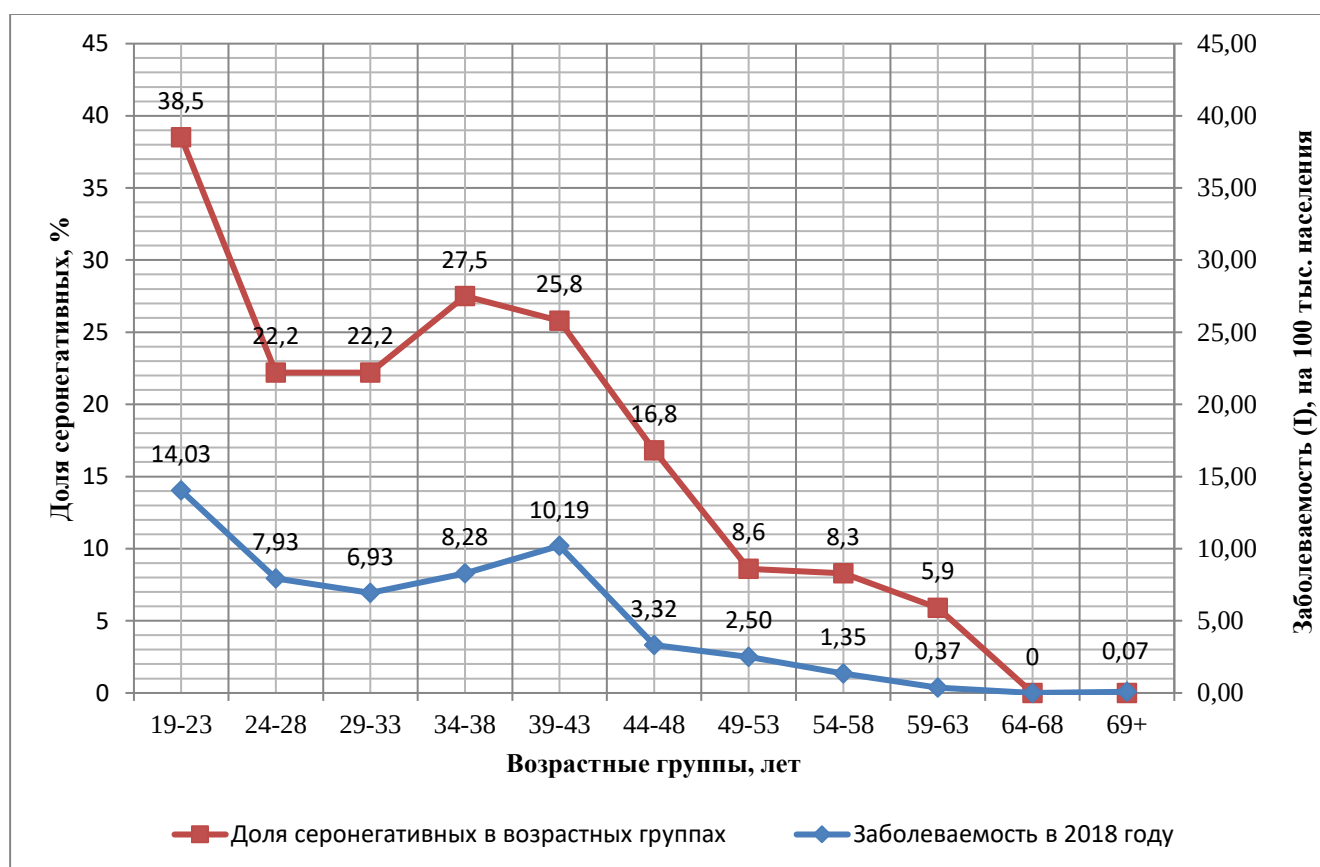


Рисунок 3.24 – Сравнение долей (%) серонегативных лиц с заболеваемостью (I на 100 тыс.) в различных возрастных группах среди жителей города Москвы[84]

Таблица 3.18 – Сравнение доли серонегативных лиц с заболеваемостью в различных возрастных группах среди жителей города Москвы (%) [84]

Возраст, лет	Число случаев за 2018 г.	Заболеваемость в 2018 г.	Доля (%) от заболеваемости в 2018 г.	Доля (%) серонегативных в возрастных группах
19-23	70	14,03	14,6	38,5
24-28	74	7,93	15,4	22,2
29-33	80	6,93	16,6	22,2
34-38	91	8,28	18,9	27,5
39-43	98	10,19	20,4	25,8
44-48	30	3,32	6,2	16,8
49-53	21	2,50	4,4	8,6
54-58	13	1,35	2,7	8,3
59-63	3	0,37	0,6	5,9
64-68	0	0,00	0,0	0
>69	1	0,07	0,2	0

Анализируя показатель заболеваемости в различных возрастных группах, выявлена следующая закономерность: наиболее высокий показатель заболеваемости установлен в группе лиц наиболее молодого возраста, 19-23 лет, составляя 14,03 на 100 тыс. населения, и у лиц в возрасте 39-43 лет – 10,19 на 100 тыс. населения; в возрастных группах от 24 до 38 лет, также регистрируется высокая заболеваемость (от 6,93 до 8,28 на 100 тыс. населения). Начиная с возрастной группы 44-48 лет, заболеваемость резко снижается (более чем в 3 раза) до 3,32 на 100 тыс. населения, постепенно снижаясь до нуля у лиц старше 63 лет. При сравнении долей серонегативных лиц и заболеваемости в выделенных возрастных группах на графике видно, как показатель заболеваемости повторяет участки роста и падения долей серонегативных в различных возрастах (Рисунок 3.24, Таблица 3.18) [84].

При анализе корреляционной зависимости заболеваемости корью жителей г. Москвы различного возраста в 2018 г. и долей серонегативных к вирусу кори лиц среди различных возрастных групп работников лечебного учреждения установлена

сильная прямая корреляционная зависимость (коэффициент корреляции составил 0,97) ($p < 0,001$) [84].

Таким образом, мониторинг состояния популяционного иммунитета к коревой инфекции на современном этапе адекватно отражает тенденции и динамику заболеваемости корью. Большой процент серонегативных лиц у молодых людей соответствует более высоким показателям заболеваемости в данных возрастных группах, что еще раз подтверждает целесообразность отнесения лиц в возрасте 19-23 лет в группу риска по инфицированию корью [84].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, на фоне наличия широкого охвата населения профилактическими прививками, мы видим, как на фоне относительно благополучной эпидемической ситуации происходят циклические эпизоды резкого роста заболеваемости, как в мире, так и в Российской Федерации [22, 74-77]. Кроме того, пандемия новой коронавирусной инфекции, влияя на все сферы жизни человека, безусловно, повлияла на реализацию планов международного врачебного сообщества по элиминации кори на отдельных территориях и ликвидации коревой инфекции, как цели. Однако, по оценкам и рекомендациям ВОЗ, в период пандемии COVID-19 профилактическая иммунизация в соответствии с национальным календарем прививок, особенно если это касается вакцинации против кори, краснухи или полиомиелита, является приоритетной задачей. А любое нарушение в работе по плановой иммунизации населения, даже на короткое время, приведет к росту числа восприимчивых лиц и повышению вероятности возникновения вспышек управляемых инфекций. Такие вспышки могут вызывать случаи смерти и увеличение нагрузки на системы здравоохранения, и без того уже испытывающие большое напряжение в связи с проведением ответных мер на вспышку COVID-19 [34, 129].

Вместе с тем, по результатам исследований, во время пандемии COVID-19 вакцинация против кори, действуя неспецифически, снижает заболеваемость и смертность от инфекций не связанных с вакцинацией, включая новую коронавирусную инфекцию [129].

Кроме того, одной из особенностей эпидемического процесса на современном этапе является вовлечение в эпидемический процесс когорты лиц ранее не восприимчивых к кори, в том числе детей первого года жизни, взрослых лиц, лиц привитых живой коревой вакциной.

Исследования последних лет, проведенные отечественными и зарубежными авторами, показывают, что в условиях отсутствия бустеризации диким штаммом

вируса в популяции иммунитет, сформировавшийся в результате вакцинации, оказывается менее стойким, чем после перенесенного заболевания [47, 143, 145]. Поэтому у части лиц вакцинация, проведенная в детском возрасте, не может обеспечить сохранение достаточно стойкого и напряженного иммунитета на протяжении всей жизни.

Кроме того, показано, что в структуре заболеваемости наибольшую долю составляют именно лица до 40 лет, а наиболее высокие уровни заболеваемости мы видим в группе лиц от 15 до 39 лет [149, 186, 189]. Причем при анализе типа иммунного ответа у заболевших взрослых лиц, более 18% человек реагировали на инфекцию вторичным иммунным ответом [10]. При сопоставлении распределения долей серонегативных лиц, средних уровней IgG-антител к вирусу кори, долей лиц с низкими уровнями IgG-антител к вирусу кори в различных возрастных группах с имеющимися данными по возрастной заболеваемости, четко прослеживается причинно-следственная связь исследованных нами иммунологических показателей с возрастной заболеваемостью.

При анализе заболеваемости медицинских работников города Москвы на фоне роста заболеваемости совокупного населения отмечается тенденция к снижению риска заболеваемости среди медработников. Так, при анализе заболеваемости в динамике отмечается, что в 2017-2018 годах заболеваемость медицинских работников в 2,1-2,9 раза была выше заболеваемости совокупного населения, в 2019-2020 годах показатели заболеваемости у медработников сравнимы с совокупным населением (RR 0,73-1,2) и значимо не отличаются, а в 2023 году заболеваемость медиков оказалась в 2 раза ниже показателя заболеваемости по городу Москве в целом. Подобная динамика может быть связана с постепенно увеличивающимся охватом вакцинацией против кори медицинских работников. Что также подтверждается и увеличением доли привитых среди заболевших корью медицинских работников. Так, в структуре заболеваемости корью медицинских работников доля однократно или двукратно привитых среди заболевших составила 51,4%, наибольшая доля привитых среди заболевших регистрировалась в 2023 году (83,3%).

Сильная отрицательная корреляция между заболеваемостью корью и уровнем напряженности популяционного противокорьевого иммунитета была доказана в других исследованиях отечественных авторов (Топтыгина А.П.) [10].

Таким образом, изучение особенностей популяционного иммунитета к вирусу кори позволяет выделить группу риска инфицирования корью и предсказать дальнейший ход эпидемического процесса.

С 2016 года согласно национальному календарю профилактических прививок работники медицинских организаций до 55 лет должны быть привиты от кори, в связи, с чем в медицинской карте всех сотрудников имеется отметка о вакцинации или болезни. Из многочисленных исследований известно, что постинфекционный иммунитет в сравнении с поствакцинальным является пожизненным, стойким и длительным, приводит к образованию более высоких уровней антител. Исходно, среди работников медицинской организации, как одной из декретированных групп, мы ожидали более высокую долю серопозитивных к вирусу кори лиц, чем в популяции в целом. Однако, получили 14,6% – серонегативных результатов. По данным Роспотребнадзора, несмотря на введенную с 2016 года обязательную для сотрудников медицинских организаций вакцинацию против кори, ежегодно регистрируются случаи коревой инфекции у медицинского персонала. Учитывая данные официальной статистики, а также полученные нами результаты, возник вопрос – с чем это может быть связано. Является ли причиной недостоверность предоставленных сотрудниками данных анамнеза или половозрастные особенности формирования и сохранения иммунитета к вирусу кори, индивидуальные особенности иммунного ответа на вакцинацию [11]. Целью нашего исследования явилось исследование коллективного иммунитета к вирусу кори в отдельно взятом крупном медицинском учреждении. До недавнего времени считалось, что как поствакцинальный, так и постинфекционный иммунитет к вирусу кори стойкий, пожизненный и не требует бустеризации. Однако исследования последних лет доказывают, что с течением времени уровень IgG-антител к вирусу кори может снижаться ниже защитного [47, 143, 145]. Потеря защитных уровней антител может быть прямо или опосредовано связано с такими

факторами, как пол, возраст, состояние здоровья. Исходя из полученных результатов, среди работников медицинского учреждения выявлена когорта серонегативных к вирусу кори лиц, составившая 14,6%, что более чем в 2 раза превышает необходимый для поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия населения уровень [93]. Особую настороженность вызывает тот факт, что исследуемые являются сотрудниками медицинской организации и по долгу профессии вынуждены контактировать с большим числом людей, в том числе пациентов, имеющих тяжелые хронические заболевания, иммунодефицитные состояния. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на современном этапе существует реальный риск дальнейшего осложнения эпидемической ситуации, связанный с возникновением коревой инфекции с внутрибольничным характером распространения, в том числе в акушерских стационарах и родильных домах [37].

В проведенном исследовании анализ наличия противокоревого иммунитета среди сотрудников родильного блока показал, что до 30% сотрудниц родблока в возрасте от 26 до 35 лет не имели защитных уровней IgG-антител к вирусу кори. Тогда как исследования, проводившиеся в 2003 году в провинции Каталония, в Испании, выявили, что защитные уровни противокоревых IgG-антител в пуповинной крови новорожденных присутствовали в 96,6 – 100% случаев [126]. Однако следует учитывать особенности данного региона. Так, в Каталонии вакцинацию против кори начали проводить только в 1980 году, а с 1988 года — ревакцинацию в возрасте 4 лет. Таким образом, лица которым на момент проведения исследования было более 23 лет, в большинстве случаев не были привиты против кори, а значит, они имели естественный постинфекционный иммунитет.

Наиболее низкие уровни антител у респондентов в данном исследовании были установлены у лиц молодого возраста (от 15 до 24 лет – 2,461 МЕ/мл), а также у привитых лиц (2,906 МЕ/мл) при сравнении с непривитыми (3,772 МЕ/мл).

Таким образом, наибольший риск по возникновению внутрибольничных случаев кори наблюдается в возрастной группе женщин 26-35 лет, где выявлена

наиболее высокая доля лиц без защитных уровней антител. Кроме того, настораживает тот факт, что большинство женщин детородного возраста или не имеют защитных уровней антител против кори, или имеют низкие уровни IgG-антител, а значит, через какое-то время будут подвержены риску заболевания корью. Данный контингент медицинских работников может стать источником заражения новорожденных, особенно при наличии акушерской патологии у матери во время беременности и нарушении трансплацентарной передачи антител. В работах отечественных авторов доказано, что доля серонегативных среди новорожденных детей, рожденных от серопозитивных матерей с плацентарной недостаточностью, внутриутробной инфекцией, гестозами может достигать 30% [10, 90-93, 101].

Много вопросов вызывает самая молодая (19-23 года) когорта медицинских работников, у которых в 38,5% случаев не удалось выявить IgG-антитела в протективных значениях. Считалось, что именно эта когорта должна быть защищена против кори вследствие относительно недавней ревакцинации (введение второй дозы препарата) против указанной инфекции, проведенной в возрасте 6 лет (согласно Национальному календарю прививок первая доза вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи проводится в возрасте 12 месяцев, а вторая – в 6 лет) [11, 78].

Также обращает внимание, что у молодых сотрудников больницы в возрасте от 19 до 43 лет в среднем регистрируются невысокие уровни IgG-антител к вирусу кори – от 0,58 до 1,01 МЕ/мл. Вероятно, с возрастом концентрация антител будет снижаться, что приведет к необходимости дополнительного введения вакцины против кори [93].

Кроме того, установлено, что в структуре заболеваемости корью медицинских работников 54,2% составляют лица младше 36 лет, а относительный риск заболеваемости работников младше 36 лет составил 2,9. В проведенном нами исследовании была установлена сильная корреляционная связь заболеваемости корью с напряженностью гуморального иммунитета. Таким образом, нами была выделена группа риска по инфицированию вирусом кори, в которой до 38,5% лиц

могут заболеть и стать источником инфекции для широкого круга людей, что особенно актуально для медицинских работников [84].

Таким образом, даже при соблюдении интервалов и обязательной двукратной иммунизации против кори, спустя 13-17 лет более 1/3 привитых теряют защиту и становятся восприимчивыми к инфекции. Причина регистрации большего количества серонегативных лиц (16,8-38,5%) среди молодых сотрудников больницы (19–48 лет), вероятно, связана с формированием менее стойкого иммунитета после введения одной или двух доз вакцин для лиц рожденных после 1980 года, так как введение бустерной (второй) дозы вакцины в рамках Национального календаря профилактических прививок регламентировано с 1987 года. Также следует принимать во внимание, что вакцинация детей в 12 мес. и ревакцинация в 6-7 лет при наличии какой-либо сопутствующей патологии, не приводит к 100% формированию защитных уровней специфических антител к вирусу кори. Нельзя исключить, что наличие изменений в иммунном статусе привитого ребенка может быть в прямой зависимости с уровнем образования специфических антител к вирусу кори и длительностью их сохранения в поствакцинальном периоде. Исследования последних десятилетий показывают, что дети с аллергически измененной реактивностью, с частыми и продолжительными респираторными инфекциями на введение вакцины способны синтезировать антитела, но в более поздние сроки и в более низких значениях по сравнению со здоровыми сверстниками. При этом, через год после ревакцинации доля серонегативных в такой когорте пациентов достигает 30% [8, 11, 23, 42, 43, 44, 93]. Можно предположить, что спустя 10-20 лет доля лиц, восприимчивых к вирусу кори в этой когорте увеличивается многократно.

Следует отметить, что полученные нами результаты распределения долей серонегативных лиц в возрастных группах 19-23 (38,5%) и 39-43 лет (25,8%) являются аналогичными другим исследованиям напряженности иммунитета в странах с высоким охватом вакцинацией против кори — Китайской народной республике, Финляндии, Турции, России, где также обнаруживают наиболее

низкую долю лиц с защитными уровнями IgG-антител у лиц молодого возраста (20-40 лет) [10, 93, 117, 136, 143, 168].

Регистрируемые в работе результаты, по наличию прямой зависимости между уровнем защитных специфических IgG-антител к вирусу кори и возрастом персонала городской клинической больницы согласуются с ранее полученными при исследовании пуповинной крови новорожденных (672 сыворотки). Как было показано с увеличением возраста матерей количество серонегативных лиц снижалось (11,8%), а уровень защитных специфических антител возрастал, составляя для лиц 36-43 лет 0,98 МЕ/мл, по сравнению с детьми, рожденными матерями в возрасте 25-36 лет, где данные показатели составляли 25% и 0,55 МЕ/мл, соответственно [24, 50, 45, 93].

Анализируя повозрастное распределение доли серонегативных лиц и уровней IgG-антител, обращают на себя внимание группы лиц старшего возраста. В возрастной группе 59-63 лет без защитных уровней IgG-антител встречались лишь единичные лица (5,9%), а в группе лиц старше 64 лет серонегативных лиц не регистрировалось, таким образом, лица старшего возраста имеют наименьший риск инфицирования корью. Следует отметить, что уровень IgG-антител к вирусу кори увеличивался пропорционально возрасту сотрудников от 0,58 МЕ/мл (19–23 года) до 2,94 МЕ/мл в группах лиц старше 64 лет [93].

У лиц старше 50 лет снижение доли серонегативных и значительное увеличение уровня IgG-антител к вирусу кори, вероятно, может быть объяснено ранее перенесенной коревой инфекцией в той или иной форме, так как вакцинация против кори проводится с 1968 года [93]. Что косвенно и подтверждает тот факт, что среди исследованных сотрудников было 5,53% переболевших. Наиболее высокая доля лиц, ранее переболевших корью, приходится на возраст старше 36 лет.

При распределении уровней IgG-антител на условно низкие (0,18-1,0 МЕ/мл), средние (1,0-5,0 МЕ/мл) и высокие (>5 МЕ/мл) установлено, что среди исследованных сывороток вне зависимости от возраста, 32,3% сотрудников имели низкий уровень IgG-антител [102].

Сыворотки с низким уровнем IgG-антител (от 57% до 77,1%) преобладали в возрастных группах лиц от 19 до 38 лет, то есть в группах с самой высокой долей серонегативных лиц. Выявление низких уровней IgG-антител к вирусу кори у значительной доли лиц вызывает особую обеспокоенность. Весьма вероятно, что с течением времени большая часть лиц с низкой концентрацией противокоревых антител потеряет протективный уровень IgG-антител против кори и станет уязвимой против данной инфекции. В связи с этим сотрудники медицинской организации указанных возрастных групп нуждаются в последующем мониторинговании уровня антител к вирусу кори для принятия решения о своевременной вакцинации. Вероятно, в будущем при накоплении большего количества материала как по эпидемической ситуации по кори, так и по длительности сохранения поствакцинального иммунитета среди различных возрастных групп населения, введение третьей дозы вакцины против кори может стать обязательным и осуществимым в массовом порядке у школьников в возрасте 14-15 лет (одновременно с ревакцинацией против дифтерии, столбняка и полиомиелита) [49, 93].

Когорта работников в возрасте 44–48 лет является «точкой», начиная с которой превалируют сыворотки со средним уровнем IgG-антител. Регистрация концентрации антител в средних значениях среди возрастных групп старше 44 лет и, особенно, у лиц 64 и более лет объясняется тем, что эти люди родились в период, когда проводилась однократная вакцинация (с 1968 по 1987 годы), поэтому, вследствие отсутствия бустер-дозы, они могли переболеть коревой инфекцией, возможно, в атипичной форме. Сотрудники медицинского учреждения, родившиеся до начала эры вакцинации против кори, то есть до 1968 г., соответственно, заболевали данной инфекцией, с последующим формированием стойкого пожизненного иммунитета, что мы и отметили в проведенном исследовании. Следует напомнить, что, например, в официальных документах CDC сообщается, что лица, родившиеся до 1957 года, то есть до начала массовой иммунизации населения против кори ряда стран, в том числе США, не нуждаются в проведении вакцинации против кори [11, 181]. В национальном календаре

профилактических прививок в РФ вакцинация против кори предполагается только для лиц до 55 лет (для групп риска, в том числе медицинских работников). Однако, принятый в 2016 году предельный возраст вакцинации против кори за 8 лет ни разу не пересматривался [52]. Так, если в 2016 году дата рождения лиц, не нуждающихся в вакцинации против кори, была – 1961г., то в 2024 году у граждан, достигших возраста 55 лет, дата рождения - 1969 год. В полученных нами результатах анализа возрастной структуры заболеваемости медработников в динамике отмечается тенденция к увеличению доли лиц старше 48 лет среди заболевших, в 2023 году отмечались случаи заболевания в возрасте старше 59 лет. Учитывая вышеизложенное, следует рассмотреть возможность увеличения возраста вакцинации против кори с 55 до 60 лет.

Согласно полученным результатам, вызывает интерес различие в уровнях IgG-антител среди лиц мужского и женского пола, последние из которых чаще работают в медицинских учреждениях (в нашем исследовании приняло участие 1339 женщин и 403 мужчины) [135].

При анализе возможного влияния гендерного признака на уровень IgG-антител к вирусу кори без учета возраста респондентов, между мужчинами и женщинами не отмечено значимых различий ($p>0,05$). Однако, при распределении медицинских работников на возрастные группы, были отмечены различия в уровнях IgG-антител к вирусу кори: у мужчин в возрасте 40-49 лет данный показатель был значимо выше, чем у женщин. Относительный риск отсутствия защитного уровня IgG-антител к вирусу кори в возрасте 40-49 лет у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин ($p<0,01$). В возрасте 60 лет и старше, напротив, уровень антител на 13% выше у женщин по сравнению с мужчинами ($p<0,05$). При этом следует отметить, что с достижением зрелого возраста (>59 лет) сокращается доля лиц с низким уровнем антител и увеличивается со средним уровнем IgG-антител к вирусу кори среди лиц обоих полов [135].

Что касается доли лиц серонегативных к вирусу кори, то они чаще выявлялись среди женщин той же возрастной категории — 40-49 лет, составляя 22% по сравнению с 11% у мужчин аналогичного возраста ($p<0,01$) [135].

Следует отметить, что снижение уровней специфических IgG-антител и регистрация большой доли серонегативных к вирусу кори лиц среди молодых мужчин (24%) и женщин (28%) до 39 лет не означает полную потерю противокоревого иммунитета, так как ответ В-клеток памяти способен быстро повысить синтез защитных антител [139]. Однако, с нашей точки зрения, при этом не исключается восприимчивость пациента к кори с развитием клинической картины заболевания, так как на активацию клеток памяти и синтез специфических IgG-антител до уровня, соответствующего защитному, потребуется время, а контагиозность инфекционного агента очень высока [135].

Можно предположить, что гендерные различия, влияющие на иммунные реакции, могут способствовать разнице в патогенезе инфекционных заболеваний, развитии реакций на вакцинные препараты у женщин и мужчин. Гендерные особенности ответа на вакцинацию наблюдаются в различных возрастных группах, начиная от младенцев до лиц пожилого возраста [135]. Биологические, а также поведенческие различия между полами, вероятно, также способствуют формированию различных вариантов течения поствакцинального периода. Знание механизмов, способствующих возникновению особенностей иммунного ответа, связанных с полом, может помочь выявлению путей уменьшения развития нежелательных явлений в поствакцинальном периоде у женщин и улучшению иммунных реакций при введении вакцин у мужчин. Это необходимо для адекватной защиты обоих полов от инфекционных заболеваний с целью персонализации вакцинопрофилактики мужчин и женщин.

В рамках проведенного исследования, лицам серонегативным к вирусу кори, в последующем была введена одна доза вакцины (живая коревая культуральная вакцина). При анализе поствакцинального гуморального иммунного ответа через 1 мес. после вакцинации отмечалось статистически значимое увеличение уровней IgG-антител во всех исследованных сыворотках ($p < 0,001$).

Различия уровней антител были установлены при сравнении групп лиц молодого возраста (19-23, 24-28 лет) с группой лиц старшего возраста (54-58 лет) ($p < 0,05$). Показано, что наибольшие уровни IgG-антител к вирусу кори после

вакцинации отмечались в группах лиц молодого возраста: 19-23 (2,07 МЕ/мл) и 24-28 лет (2,24 МЕ/мл); наименьшие — в группе лиц старшего возраста: 54-58 лет (1,29 МЕ/мл) ($p < 0,05$). Отмечалась тенденция к снижению уровней поствакцинальных IgG-антител с увеличением возраста, что может быть связано с уменьшением эффективности функционирования иммунной системы у лиц старших возрастных групп. С возрастом процесс распознавания чужеродных антигенов становится менее точным, интенсивность иммунных реакций снижается, что влияет на выраженность иммунного ответа на вакцинацию [49, 99, 135].

Выявление низких уровней IgG-антител к вирусу кори у значительной доли (31,3% из 201 обследуемого) лиц в ответ на вакцинацию живой коревой вакциной может свидетельствовать о том, что среди данной группы вакцинированных, вероятно имелись скрытые нарушения гуморального звена иммунитета, не позволившие выработать стойкий и напряженный иммунный ответ на вакцинацию [49].

Следует отметить, что если у исходно серопозитивных сотрудников медицинской организации меньшая доля лиц с низкими уровнями IgG-антител регистрировалась у лиц старших возрастных групп (старше 49 лет), то у исходно серонегативных лиц после вакцинации меньшая доля лиц с низкими уровнями IgG-антител к вирусу кори отмечалась у лиц молодого возраста. То есть, сотрудники более молодого возраста (19-23 и 24-28 лет) отвечали на вакцинацию более высокими уровнями антител (2,07-2,24 МЕ/мл) и доля лиц с низкими уровнями антител в данных возрастных группах была наименьшей (14,3%). Кроме того, следует отметить, что в группе лиц 54-58 лет после вакцинации выявлены наименьшие уровни антител (1,29 МЕ/мл) и наибольшая доля лиц с низкими уровнями IgG-антител к вирусу кори (47,1%). Данные наблюдения позволяют сделать вывод о том, что вакцинация лиц молодого возраста, потерявших гуморальный иммунитет к кори, вызывает интенсивный, полноценный гуморальный иммунный ответ на введение вакцинного антигена и эффективно поддерживает уровни IgG-антител в данной возрастной группе в протективных значениях. Тогда как вакцинация лиц старшего возраста, хотя и способствует

увеличению уровней IgG-антител до протективных значений у большинства исследуемых, может нести в себе риски более быстрой потери защитных уровней IgG-антител, что связано со старением иммунной системы, как это было показано на примере других респираторных вирусных инфекций, например гриппа. Доказано, что титры антител, формируемые у лиц пожилого возраста, на введение вакцин достоверно ниже, чем у молодых людей, а продолжительность выработанного иммунитета значительно короче («убывающий иммунитет») [9, 49, 120, 135, 141, 175, 184].

Возможным решением данной проблемы могло бы быть изучение формирования поствакцинального иммунного ответа с поддержкой иммуномодулирующей терапией [20].

Кроме того, выявлены различия в уровнях IgG-антител после вакцинации между мужчинами и женщинами: у лиц молодого возраста достоверных различий между полами не выявлено, тогда как в старших возрастных группах (старше 49 лет) уровни IgG-антител у женщин оказались в 2 раза ниже, чем у мужчин и составили 1,35 [0,71-1,87] МЕ/мл против 3,84 [3,31-4,09] МЕ/мл, соответственно. Выявленные различия могут быть связаны с гормональными изменениями, происходящими в организме женщины в перименопаузальный период. Известно, что нейрогормональная перестройка в организме женщин приводит к снижению синтеза половых гормонов, прежде всего эстрогенов, а с ними и репродуктивной функции. В перименопаузе данные изменения сопровождаются климактерическим синдромом, разнонаправленными тканевыми реакциями, в результате которых изменяется общий гомеостаз. Из данных литературы известно, что многие из этих изменений подконтрольны иммунной системе, функциональная нагрузка на которую в этот период повышается, а с ней усиливаются репаративные и ремодулирующие процессы, которые индуцируют системное воспаление, что, в том числе, может влиять, как на сохранение уже существующих, так и на образование новых IgG-антител в ответ на вакцинацию [31, 95].

Известно, что IgG неоднородный клон антител, выделяют 4 его субкласса, имеющих свои особенности, в том числе относительно способности активировать

систему комплемента, сродству к рецептору Fc, способности к опсонизации и другое. Зная функциональные особенности, направленность действия субкласса и, оценив его количество, а также соотношение субклассов между собой (в норме и в конкретном случае) можно оценить состояние гуморального иммунного ответа в целом на настоящий момент или поствакцинальный иммунный ответ, в частности.

Переключение изотипов антител идет в зародышевом центре в процессе формирования иммунного ответа, но как только долгоживущие плазматические клетки сформированы, каждая из них продуцирует антитела строго одной специфичности и одного изотипа, в соответствие с тем, какой изотип был у В-клетки, из которой образовалась данная плазматическая клетка [88]. Известно, что у детей в возрасте 1 года, когда проводится плановая иммунизация против кори, в крови присутствуют только 30% от нормы взрослого человека антител IgG₂-субкласса. Поэтому у иммунизированных детей специфические IgG₂-антитела отсутствуют, а у лиц, иммунизированных во взрослом возрасте, этот субкласс определяется. Исходя из этого, а также учитывая тот факт, что IgG₂ является субклассом, вектор действия которого направлен преимущественно против полисахаридов инкапсулированных бактерий, нами проводился анализ уровней специфических антител субклассов IgG₁, IgG₃, IgG₄ в сыворотке крови серонегативных лиц до и после вакцинации.

При анализе распределения уровней IgG-антител различных субклассов у респондентов до вакцинации против кори было выявлено преобладание IgG₄ (0,06 [0,03;0,1] МЕ/мл), а также IgG₁-антитела (0,05 [0,04;0,08] МЕ/мл), медианный уровень IgG₃-антител составил 0,01 [0;0,02] МЕ/мл ($p < 0,001$).

Кроме того, для сравнения уровней субтипов IgG-антител серопозитивных лиц на этапе поддержания иммунологической памяти (через годы после вакцинации или болезни) и изначально серонегативных лиц, привитых противокоревой вакциной (через 1 мес. после вакцинации), была выделена группа контроля, которая состояла из 30 сотрудников стационара от 25 до 48 лет со средним уровнем (от 2,5 до 3,5 МЕ/мл) противокоревых IgG-антител. В данном исследовании у лиц из группы контроля преобладали антитела IgG₁- и IgG₄-

субтипов, достоверно не различаясь между собой. По данным литературы, в долгосрочном наблюдении у взрослых обнаруживается преобладание IgG₁- и IgG₄-субтипов. Так в исследованиях Isa M. B., анализировали уровни субтипов через 10-80 лет после болезни, IgG₁- и IgG₄-субтипы преобладали у переболевших, тогда как у вакцинированных детей через 8-12 лет преобладал IgG₁-субтип, что может быть связано как с возрастом исследуемых, так и типом иммунного ответа (поствакцинальный или постинфекционный) [122, 151]. В исследованиях Топтыгиной А.П. как у переболевших, так и у привитых в детстве взрослых отмечается преобладание IgG₁-субкласса [88, 89]. Таким образом, во всех долгосрочных исследованиях, как у детей, так и у взрослых переболевших или вакцинированных против кори серопозитивных к инфекции преобладали антитела субкласса IgG₁. IgG₄-субтип регистрировался в сопоставимых с IgG₁ значениях только у переболевших корью.

У лиц с уровнем антител ниже защитного ($<0,18$ МЕ/мл) по данным анамнеза ранее не болевшим, но вакцинированным против кори, показано преобладание IgG₄-субтипа над IgG₁. Через 1 мес. после ревакцинации, обнаруживается преобладание IgG₁-субтипа над IgG₄. Однако уровни антител не достигли средних значений, и были достаточно низкими ($1,73 [0,79;3,23]$ МЕ/мл), тогда как в ряде исследований показано, что после ревакцинации взрослых отмечается хороший иммунный ответ по вторичному типу со значительным повышением уровней IgG-антител к кори.

Согласно данным литературы известно, что для вторичного иммунного ответа характерно преобладание IgG₁-антител в спектре субклассов IgG. Доля других изотипов IgG — значительно меньше. При вторичном иммунном ответе IgG₁-антитела составляют почти 90% от общего пула IgG и имеют крайне высокий IgG-ответ (десятки международных единиц) [88]. Тогда как, при первичном иммунном ответе более 60% от общего количества IgG-антител составляют антитела субкласса IgG₃. Таким образом, предположительно по доле IgG₁-, IgG₃- антител в общем пуле IgG к вирусу кори и по их соотношению можно косвенно судить о том

какой именно иммунный ответ (первичный или вторичный) развился у исследуемых [88].

В данном исследовании через 1 мес. после вакцинации соотношение субклассов в противокоревом иммунном ответе изменилось – наиболее высокие уровни отмечались в спектре IgG₁-антител: концентрация IgG₁-антител выросла в 5,2 раза и составила 0,26 [0,2;0,34] МЕ/мл. Уровень IgG₄-антител вырос в 3 раза и составил 0,18 [0,12;0,24] МЕ/мл, а концентрация IgG₃-антител осталась неизменной. Таким образом, исходя из полученных данных, можно заключить, что иммунологическая память у исследованных лиц поддерживается в основном за счет IgG₁-, IgG₄-антител.

Следует отметить результаты, полученные при анализе соотношения IgG₃- и IgG₁-субклассов антител для оценки типа иммунного ответа у вакцинированных сотрудников. Установлено, что у 90 (50%) обследованных лиц вакцинация не привела к увеличению уровней IgG₃-антител. И только у 6 человек (3,4%) уровни IgG₃-антител были выше или сопоставимы с уровнями IgG₁-антител, что может свидетельствует о том, что данные лица отреагировали на вакцинацию первичным иммунным ответом, то есть ранее не прививались. А значит, подавляющее большинство серонегативных сотрудников (96,6%) исследуемого коллектива медицинской организации были ранее привиты или переболели корью, однако по какой-то причине, утратили защитный уровень IgG-антител. В ряде работ отечественных и зарубежных авторов отмечается, что определение IgM-антител, как показателя первичной инфекции, в некоторых случаях может быть неинформативным, так как доказано, что их можно выявить в сыворотке периферической крови спустя месяцы или даже годы после наступления сероконверсии [94, 162]. Анализ доли субкласса достаточно проблематичен, однако исследование соотношения субтипов IgG-антител, с установлением преобладания одного из них, может быть использован в практике при необходимости дифференцировки типа иммунного ответа наряду с определением IgM-антител и авидностью IgG-антител.

Также было показано, что доля IgG₁-антител в общем уровне IgG, а также вклад доли субтипа IgG₁ в прирост уровня IgG-антител коррелируют со значением уровня IgG-антител после вакцинации. Четко прослеживается тенденция к уменьшению доли субкласса IgG₁ с увеличением уровня IgG-антител. Данное наблюдение требует дальнейшего изучения для определения вклада прироста конкретных субтипов IgG-антител для лиц с низкими поствакцинальными уровнями IgG-антител, как для группы риска инфицирования корью.

Что касается возрастных особенностей распределения спектра субтипов IgG-антител, отмечается, что до вакцинации уровень IgG₄-антител был незначительно выше, чем уровень IgG₁-антител во всех исследованных группах, кроме возрастных групп от 25 до 29 лет и лиц старше 50 лет.

При сравнении уровней IgG₁- и IgG₃-антител до вакцинации между возрастными группами значимые различия выявлены не были. При сравнении уровней IgG₄-антител установлено, что в группе лиц от 25 до 29 лет (0,04 [0,03;0,06] МЕ/мл) концентрация была значимо выше, чем у лиц от 20 до 24 лет (0,09 [0,06;0,13] МЕ/мл) ($p < 0,01$), а также у лиц от 40 до 44 лет (0,07 [0,05;0,09] МЕ/мл) ($p < 0,05$). Таким образом, выявлено преобладание данного субкласса антител у лиц молодого возраста по сравнению с лицами более старшего возраста.

После вакцинации изменилось соотношение IgG₄- и IgG₁-субтипа. Уровень IgG₄-антител оказался ниже, чем уровень IgG₁-антител во всех исследованных группах, то есть в ранний поствакцинальный период в спектре субтипов превалировал IgG₁, а у серонегативных ($< 0,12$ МЕ/мл) к вирусу кори лиц - IgG₄-субтип [36]. Так как IgG₄ имеет меньшее по силе сродство к рецепторам на фагоцитирующих клетках (по сравнению с IgG₁) и не имеет способности активировать систему комплемента, то в случае не проведения своевременной ревакцинации может увеличиваться вероятность возникновения заболевания.

При анализе уровней IgG₃-, IgG₄-субтипов антител после вакцинации значимые различия в зависимости от возраста не выявлены. Тогда как, при сравнении уровней IgG₁-антител выявлены различия в уровне антител при сравнении групп лиц молодого возраста и старше 45 лет ($p < 0,05$).

В группе лиц молодого возраста (от 20 до 29 лет) концентрация IgG₁-антител была значимо выше, чем в группах старше 45 лет. Такая же особенность была зарегистрирована в отношении уровня IgG-антител в целом и субтипа IgG₁ в частности.

Вызывает интерес то, что уровни IgG₄-субтипа антител до вакцинации во всех возрастных группах взрослых регистрировались выше или были сравнимы с уровнями IgG₁-субтипа, хотя из данных литературы известно, что у детей на этапе поддержания иммунологической памяти превалирующим субклассом является IgG₁-субкласс, а IgG₄ и IgG₃ антитела являются минорными.

Также нами проводилась оценка корреляционных связей между уровнями прироста IgG-, IgG₁- и IgG₄-антител к вирусу кори до и после вакцинации в различных возрастных группах. В группах с наибольшим приростом как уровней IgG-антител, так и уровней IgG₁-антител (в первой, второй и пятой возрастных группах) корреляция между этими двумя показателями была слабая. Тогда как, в третьей, четвертой и седьмой группах наблюдается высокая положительная корреляция между Δ IgG и Δ IgG₁, а также между Δ IgG и Δ IgG₄ [135].

Таким образом, можно отметить, что в зависимости от возраста существуют различия в соотношении субклассов IgG-антител против кори, как на этапе поддержания иммунологической памяти, так и на этапе формирования иммунного ответа. Так, в случае регистрации уровня IgG-антител ниже защитных значений (<0,18 МЕ/мл), лиц в возрасте 20-25 лет отличает самый большой уровень IgG₄-антител, а также отсутствие корреляции между приростом IgG- и IgG₄-антител [135]. Обращает на себя внимание, что у лиц с высоким исходным уровнем IgG₄-антител вакцинация незначительно увеличивает уровень IgG₄-субтипа. Следует заметить, что IgG₄-субкласс имеет низкую аффинность, не может связываться с C1q-компонентом системы комплемента и имеет наименьшую способность к опсонизации. По данным литературы, значительное увеличение уровня специфических IgG₄-антител происходит после многократно повторяющейся стимуляции иммунных клеток антигенами, преимущественно белковой природы. Также IgG₄-антитела рассматриваются как конкурирующие за связывание антигена

с антителами класса IgE и способствующие снижению сенсibilизации к бактериальным антигенам. Кроме того, корреляция между приростом уровня IgG-антител против кори и уровнем IgG₁-антител была слабой, что может быть связано с приростом противокоревых антител другого субкласса в данной возрастной группе, однако, возможно, данная проблема требует дальнейшего всестороннего изучения [5].

Интересно, что в возрастной группе лиц от 25 до 29 лет наблюдается другая картина: прирост уровня IgG-антител после вакцинации коррелирует только с приростом уровней IgG₄-субтипа [36]. Возможно, данная особенность иммунного ответа — способность реагировать на вакцинный инфекционный агент выработкой, в большинстве своем не IgG₁, а IgG₄-антител — и явилась причиной снижения IgG-антител до уровня ниже защитного с течением времени у лиц данных групп.

В старших возрастных группах (45 лет и старше), где прирост уровня IgG₁-субтипа наименьший, наблюдается сильная корреляция между приростом уровней IgG-антител против кори и приростом уровней IgG₁-, IgG₄-субтипов после вакцинации, а также между уровнями IgG₁ и IgG₄-субтипов как до вакцинации, так и после вакцинации. Тогда как в других возрастных группах подобная корреляция не обнаруживается. Подобную динамику можно объяснить возрастными особенностями формирования поствакцинального иммунитета, а также тем, что лица старше 50 лет получили первую дозу вакцины в старшем возрасте или могли контактировать с диким штаммом вируса.

Кроме того, была проанализирована заболеваемость корью в различных возрастах среди жителей города Москвы и показана сильная прямая корреляционная зависимость (коэффициент корреляции составил 0,97) ($p < 0,001$) между заболеваемостью корью жителей г. Москвы различного возраста в 2018 г. и долями серонегативных к вирусу кори лиц среди различных возрастных групп работников лечебного учреждения [84]. Молодые люди в возрасте от 19 до 43 лет оказались наиболее восприимчивыми к коревой инфекции, что подтверждается не только наибольшей долей серонегативных в данных группах (от 22,2 до 38,5%), но

и наибольшим показателем заболеваемости в указанных возрастах (от 6,93 до 14,03 на 100 тыс. населения). Вероятно, это связано с потерей защитного уровня поствакцинальных IgG-антител к вирусу кори с возрастом, или с первичными вакцинальными неудачами [84].

Таким образом, серологический мониторинг коревой инфекции на современном этапе адекватно отражает тенденции и динамику заболеваемости корью и может служить прогностическим критерием для определения групп риска по заболеваемости корью. Большой процент серонегативных лиц у молодых людей соответствует более высоким показателям заболеваемости в данных возрастных группах, что еще раз подтверждает целесообразность отнесения лиц в возрасте до 45 лет в группу риска по инфицированию корью [84].

Принимая во внимание вышеизложенное, результаты проведенного исследования могут быть использованы на практике с целью определения стратегии защиты от коревой инфекции. Исходя из того, что сотрудники медицинской организации в возрасте от 19 до 48 лет составляют группу риска по инфицированию корью, следует решить вопрос об особенностях их вакцинопрофилактики. Сотрудникам медицинской организации при поступлении на работу необходимо проводить мониторинг уровня антител к кори с последующей вакцинацией серонегативных. Лица с низкими уровнями IgG-антител также подлежат периодическому мониторингу напряженности гуморального иммунитета к вирусу кори. Кроме того, накопление значительной доли серонегативных лиц (до 38,5%) и лиц с низкими уровнями IgG-антител (до 60%) у лиц в возрасте от 19 до 28 лет ставит вопрос о необходимости введения в Национальный календарь профилактических прививок третьей дозы живой коревой вакцины в подростковом возрасте [49, 102].

ВЫВОДЫ

1. Современные эпидемиологические особенности заболеваемости корью медицинских работников города Москвы: динамика заболеваемости медицинских работников повторяет динамику заболеваемости совокупного населения, в 2017-2018 годах заболеваемость медицинских работников в 2,1-2,9 раза была выше заболеваемости совокупного населения, в 2019-2020 годах показатели заболеваемости у медработников сравнимы с совокупным населением ($OR=0,73-1,2$), а в 2023 году показатель заболеваемости медицинских работников - в 2 раза ниже ($OR=0,49$) показателя заболеваемости по городу Москве в целом. В структуре заболеваемости корью медицинских работников доля привитых среди заболевших составила 51,4%, наибольшая доля привитых среди заболевших регистрировалась в 2017-2018 годах (63,6 и 50%, соответственно). Группа наибольшего риска по заболеваемости корью среди медработников – лица младше 36 лет ($OR=2,9$).

2. Установлено, что иммунная прослойка к вирусу кори составила 85,4%, а доля лиц, не имеющих защитных IgG-АТ, среди работников лечебного учреждения – 14,6% [191]. Определены группы риска по заболеваемости коревой инфекцией: наибольшие доли серонегативных лиц (38,5–25,8%) выявлены среди сотрудников молодого и среднего возраста от 19 до 43 лет.

3. Установлена взаимосвязь половозрастных характеристик и значений уровней IgG-АТ к вирусу кори у работников лечебного учреждения. Ретроспективный анализ выявил гендерные различия противокорьевого иммунитета: у женщин в возрасте 40–49 лет доля серонегативных (22%) выше и уровень IgG-АТ (0,7 [0,22;1,98] МЕ/мл) – ниже, по сравнению с мужчинами (1,51 [0,41;3,38] МЕ/мл, 11%); в возрасте старше 60 лет, наоборот, уровень IgG-АТ (3,29 [1,72;4,07] МЕ/мл) у женщин выше, чем у мужчин (2,90 [1,46;3,53] МЕ/мл) [11].

4. Впервые доказано, что на формирование поствакцинальных IgG-АТ к вирусу кори влияет пол и возраст на момент вакцинации. Проспективный анализ показал, что введение бустерной дозы противокоревой вакцины в возрасте старше 49 лет

сопровождается формированием уровней IgG-АТ у женщин в 4 раза ниже (1,35 [0,71;1,87] МЕ/мл), чем у мужчин (3,84 [3,31;4,09] МЕ/мл).

Установлено, что вакцинация серонегативных лиц приводит к формированию специфических IgG-АТ у 99% исследуемых, при этом у работников старшего возраста (54-58 лет) уровень противокоревых IgG-АТ (1,29 [0,54;2,13] МЕ/мл) был в 1,6–1,7 раз ниже в сравнении с группами молодых сотрудников 19–23 лет (2,07 [1,42;3,54] МЕ/мл) и 24-28 лет (2,24 [1,75;3,26] МЕ/мл).

5. Выявлены особенности синтеза специфических поствакцинальных IgG-АТ разных классов: среди изотипов IgG до вакцинации IgG₄- преобладали над IgG₁-антителами, а после – IgG₁- над IgG₄-антителами; уровень IgG₃-антител значимо не менялся (0,01 МЕ/мл). Наиболее высокие (0,3 МЕ/мл) уровни IgG₁-антител определялись в группе лиц молодого возраста (от 20 до 29 лет), а низкие (0,24-0,25 МЕ/мл) – старше 45 лет.

6. Установленные особенности серопревалентности и заболеваемости корью медицинских работников обуславливают приоритет серологического скрининга над вакцинальным анамнезом персонала, что нашло отражение в практических рекомендациях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая тенденцию к увеличению заболеваемости коревой инфекцией среди медицинских сотрудников старших возрастов следует рассмотреть возможность увеличения возраста вакцинации против кори с 55 до 60 лет.

2. Принимая во внимание высокую долю (83,3%) привитых среди заболевших на современном этапе приоритетом следует считать не вакцинальный анамнез, а результаты серологического исследования уровня IgG-антител к вирусу кори у сотрудников медицинской организации. Рекомендуется проводить мониторинг уровня IgG-антител к вирусу кори у сотрудников медицинской организации при поступлении на работу, а также в случае ухудшения эпидемической ситуации в регионе проводить сплошное скрининговое исследование уровня IgG-антител у персонала [93].

3. Серонегативным к вирусу кори лицам, вне зависимости от возраста, показано однократное введение коревой вакцины, однако исходя из полученных результатов исследования, не может гарантироваться длительность сохранения поствакцинальных IgG-антител в протективных значениях [93, 102]. Вероятно, введение двух доз вакцины является наиболее оптимальной схемой вакцинации серонегативных лиц.

4. При плановых скрининговых исследованиях антител к вирусу кори следует обращать внимание на сотрудников молодого и среднего возраста от 19 до 43 лет, а также женщин в возрасте 40-49 лет, поскольку среди этих когорт выявляют наиболее высокие доли серонегативных и лиц с низким уровнем специфических антител.

5. В очагах коревой инфекции для определения лиц, подлежащих вакцинации считать приоритетными результаты серологического скрининга, а не вакцинальный анамнез: серонегативные лица без учета вакцинального анамнеза подлежат вакцинации против кори; лица, имеющие защитные уровни IgG-антител к вирусу кори – иммунизации не подлежат. Внести изменения в п. 2753 СанПиН

3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: иммунизации против кори по эпидемическим показаниям подлежат лица, без ограничения возраста, имевшие контакт с больным (при подозрении на заболевание), не болевшие корью ранее, не привитые, не имеющие сведений о прививках против кори, лица старше 6 лет, привитые против кори однократно, *а также серонегативные к вирусу кори лица* [32, 36].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЖКВ – Живая коревая вакцина

ИФА – Иммуноферментный анализ

РПГА – Реакция пассивной гемагглютинации

РПИ – Расширенная программа иммунизации

CDC – Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention)

IgA – Иммуноглобулин А

IgG – Иммуноглобулин G

IgG1 – Иммуноглобулин G1

IgG2 – Иммуноглобулин G2

IgG3 – Иммуноглобулин G3

IgG4 – Иммуноглобулин G4

IgM – Иммуноглобулин М

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешкин, В. А. Перспективы элиминации кори в России/ В. А. Алешкин, Н. Т. Тихонова, А. Г. Герасимова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2002. – № 6. – С. 8-11.
2. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации / Т. Н. Юнасова, Д. В. Горенков, А. В. Рукавишников, А. А. Мовсесянц, В. А. Меркулов //БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2019. – №3. – С. 154-159.
3. Бектимиров, Т. А. Успехи вакцинопрофилактики, кори, краснухи и эпидемического паротита за рубежом / Т. А. Бектимиров // Вакцинация. – 2006. – Т. 46. – № 4. – С. 4-5.
4. Беляков, В. Д. Состояние иммунопрофилактики в СССР и за рубежом и перспектива научных исследований / В. Д. Беляков // Вестник Академии медицинских наук. – 1975. – №4. – С. 3-11.
5. Благовидов, Д. А. Клинико-иммунологический эффект вакцинации против синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом и врождёнными пороками развития бронхов : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Благовидов Дмитрий Алексеевич; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». – Москва, 2019. – 147 с.
6. Болотовский, В. М. Иммунологическая эффективность повторной прививки против кори детей, оставшихся серонегативными после вакцинации / В. М. Болотовский, Б. Г. Геликман, Н. С. Титова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1984. – №7. – С.100-106.
7. Брико, Н. И.. Эпидемиология: учебник / Н. И. Брико, , В. И. Покровский. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 368 с. – ISBN 978-5-9704-3183-2.
8. Вакцинация часто болеющих детей отечественной паротитно-коревой вакциной / И. Л. Соловьева, Е. М. Лежень, А. И. Кусельман, М. П. Костинов, Д. С.

Муканова, Е. Ю. Крашенинникова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – №2. – С. 20-25.

9. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у взрослых// Н. И. Брико, И. В. Фельдблюм, К. А. Субботина, А. В. Бикмиева, Н. Н. Цапкова, Е. А. Бойко // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – №. 2. – С. 5-16.

10. Влияние особенностей популяционного иммунитета на структуру заболеваемости корью и краснухой / А. П. Топтыгина, М. А. Смердова, М. А. Наумова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 341-348. – DOI 10.15789/2220-7619-2018-3-341-348.

11. Возрастные особенности иммунитета к вирусу кори у работников крупного больничного комплекса мегаполиса / М. П. Костинов, Н. Н. Филатов, П. И. Журавлев [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28. – № 6. – С. 701-707. – DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-701-707.

12. Всемирная организация здравоохранения : офиц. сайт. В результате всплеска заболеваемости корью в мире умерло 140 000 человек. (ВОЗ, 2019) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide>.

13. Всемирная организация здравоохранения : офиц. сайт. Корь: Информационный бюллетень. [Электронный ресурс]. – ВОЗ, 2018. –URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles>.

14. Всемирная организация здравоохранения : офиц. сайт. Новые данные эпидемиологического надзора за корью за 2019 г. (ВОЗ, 2019) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/ru/>.

15. Гарант : сайт : Об утверждении СП 3.1.2952-11 "Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита": Постановление Главного государственного санитарного врача Рос. Федерации N 108 от 28 июля 2011 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://base.garant.ru/12192497/>.

16. Гарант : сайт : О мерах по совершенствованию профилактики кори: Приказ Мин-ва СССР N 426 от 28 марта 1986 года. [Электронный ресурс]. – URL: <http://base.garant.ru/4101055/>.

17. Гуморальный и клеточный иммунитет к антигенам вирусов кори и краснухи у здоровых людей/ М. А. Смердова, А. П. Топтыгина, Ю. Ю. Андреев, С. В. Сенникова, А. Ю. Зеткин, Т. Г. Клыкова, С. И. Беляков // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9. – №. 3-4 . – С. 607-611.
18. Детские инфекции. Справочник практического врача : под ред. Л. Н. Мазанковой. – Момква : МЕДпресс-информ. – 2009. – 240 с.
19. Дешевой, С. Э. Эпидемиологическая оценка широкого применения повторных прививок против кори: автореф. дис. ...канд.мед.наук: 14.00.33 / Сергей Эдуардович Дешевой : Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт. – Ленинград, 1989. – 17 с.
20. Егорова, Н. Б. Применение гриппола и поликомпонентной вакцины ВП-4 для профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний негриппозной этиологии у лиц пожилого возраста/ Н. Б. Егорова, Б. Ф. Семенов, Е. А. Курбатова // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2001. – №1.
21. Жигарловский, Б. А. Эпидемиологическая характеристика и оптимизация эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ : специальность 14.02.02 «Эпидемиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Жигарловский Бронислав Андреевич ; ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2019. – 24 с.
22. Заболеваемость корью в разных возрастных группах в период элиминации инфекции / О. В. Цвиркун, А. Г. Герасимова, Н. Т. Тихонова, Е. Б. Ежлова, А. А. Мельникова, Е. Л. Дубовицкая, О. С. Орлова, А. А. Басов, Р. А. Фролов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 18-25.
23. Защищены ли от кори дети с аллергическими заболеваниями и часто болеющие после ревакцинации / М. П. Костинов, А. Д. Шмитько, И. Л. Соловьева, А. А. Сависько, А. П. Черданцев // Педиатрия. – 2017. – Т. 96. – № 4. – С. 140-145.

24. Зверев, В. В. Вакцинопрофилактика вирусных инфекций от Э. Дженнера до настоящего времени / В. В. Зверев, Н. В. Юминова // Вопросы вирусологии. – 2012. – Приложение 1. – С. 33-42.
25. Зверев, В. В. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое изд. / В. В. Зверев, Р. М. Хаитов. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2014. – 640 с.
26. Изучение динамики гуморальных факторов иммунитета в плазме крови женщин в разные периоды онтогенеза/ Л. А. Фролова, А. К. Фролов, И. М. Фуштей, А. С. Прилуцкий, И. Г. Кольцова // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2013. – № 2. – С. 21.
27. Иммунизация взрослых : методические рекомендации / О. М. Драпкина, Н. И. Брико, М. П. Костинов, И. В. Фельдблюм [и др.]. – Москва : ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020. – 248 с. – ISBN 978-5-6043991-3-2.
28. Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации / А. В. Ноздрачева, Т. А. Семенов, М. Н. Асатрян, И. С. Шмыр, И. Ф. Ершов, Д. В. Соловьев, В. М. Глиненко, С. Н. Кузин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 18-26.
29. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 816 с.
30. Инфекционные болезни у детей: учебное пособие / под ред. В. В. Ивановой. – Москва: МИА. – 2002. – 928 с.
31. Камина, Н. В. Особенности гуморальных реакции иммунитета у женщин перименопаузального возраста. / Н. В. Камина, Л. В. Новикова, С. В. Абрамова // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 3. – С. 79-79.
32. Комментарий к Федеральному закону от 17 сентября 1998 г. N 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний» (постатейный) / Л. А. Дыкман, Г. Р. Колоколов, Е. Ю. Бобылева, Н. В. Богатырева – Система ГАРАНТ, 2014 г. – URL: <https://ivo.garant.ru/#/document/57623408>.
33. Комплексный анализ влияния вакцинации на формирование популяционного иммунитета к кори среди населения мегаполиса / Т. А. Семенов, А. В. Ноздрачева, М. Н. Асатрян, В. Г. Акимкин, А. В. Тутельян, И. С. Шмыр, И.

Ф. Ершов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74. – № 5. – С. 351-360.

34. КонсультантПлюс : сайт : некоммерч. интернет-версия. Временное руководство ВОЗ от 26.03.2020 "Руководящие принципы проведения мероприятий по иммунизации во время пандемии COVID-19". (ВОЗ, 2020) [Электронный ресурс]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349189/.

35. КонсультантПлюс : сайт : некоммерч. интернет-версия. Национальный план мероприятий по реализации программы "Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации" (2016 - 2020 гг.): утв. Роспотребнадзором 28.12.2015, Минздравом России 31.12.2015– М.: 2015. - 9с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: - URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_254035/9e733b9ece0472e8f17a73cd753a75784f9e1fab/

36. Корь: эпидемиологические особенности в период элиминации, современные возможности профилактики, диагностики и лечения. Значение серологического исследования популяционного иммунитета населения / Т. А. Семененко, С. В. Сметанина, Л. В. Колобухина [и др.]. – Москва, 2020. – 38 с.

37. Костинов, М. П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей / М. П. Костинов ; – Москва: Группа МДВ, 2020. – 248 с.

38. Костинов М. П. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей/ М. П. Костинов ; – Москва : Арт студия Созвездие, 2013. – 112 с.

39. Костинов, М. П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 1-е изд. / М. П. Костинов. – Москва : Медицина для всех, 1996. – 78 с.

40. Костинов, М. П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 2-е изд./ М. П. Костинов. – Москва : «Медицина для всех», 2000. – 120 с.

41. Костинов, М. П. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями / М. П. Костинов, В. В. Зверев. – Москва : МДВ, 2009. – 196 с.

42. Костинов, М. П. Иммунологическая реактивность детей с аллергическими заболеваниями при коревом вакцинальном процессе / М. П. Костинов, В. Б. Гервазиева, И. И. Балаболкин // ЖМЭИ. – 1990. – № 3. – С. 81-84.
43. Костинов, М. П. Иммунопрофилактика кори с применением комбинированных вакцин / М. П. Костинов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – № 19. – С. 55-60.
44. Костинов, М. П. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. / М. П. Костинов. – Москва : Медицина для всех, 1997. – 110 с.
45. Леонова, Г. Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты/ Г. Н. Леонова. – Москва : Изд. И.В. Балабанов, 2009. – 168 с.
46. Мазанкова, Л. Н. Детские инфекции. Справочник практического врача / под ред. проф. Л. Н. Мазанковой. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 304 с.
47. Мазанкова, Л. Н. Корь у детей / Л. Н. Мазанкова, Л. Ф. Нестерина, С. Г. Горбунов //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57. – № 3. – С. 49-55.
48. Напряженность иммунитета к кори в различных группах населения / М. А. Белопольская, Т. Д. Григорьева, В. Ю. Аврутин, Д. В. Потанина, А. В. Дмитриев, А. А. Яковлев // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – № 1 – С. 80-84
49. Напряжённость иммунитета против кори у сотрудниц родильного блока в городе Москве / М. П. Костинов, П. И. Журавлев, Д. В. Пахомов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65. – № 5. – С. 294-300. – DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-5-6.
50. Необходима ли третья доза вакцины против кори – взгляд иммунолога / М. П. Костинов, А. Д. Шмитько, И. Л. Соловьева, А. А. Сависько, В. Б. Полищук, А. А. Рыжов, А. П. Черданцев// ЖМЭИ. – 2016. – № 5. – С. 88-94.
51. Ноздрачева А. В. Состояние популяционного иммунитета к кори в России: систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований / А. В. Ноздрачева, Т. А. Семененко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т. 97. – № 5. – С. 445–457.

52. Ноздрачева, А. В. Эпидемиологические особенности кори и краснухи на этапе их элиминации среди различных групп населения в условиях мегаполиса : специальность 14.02.02 «Эпидемиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ноздрачева Анна Валерьевна; ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 160 с.

53. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2018 году: Государственный доклад. – Москва: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве, 2019. – 247 с.

54. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2019 году: Государственный доклад. – Москва : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве, 2020. – 229 с.

55. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 316 с.

56. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. – 176 с.

57. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. – 191 с.

58. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. – 206 с.

59. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.

60. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 220 с.

61. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 268 с.

62. Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения : материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 16–17 ноября 2017 г. / под ред. А.Ю. Поповой. – Санкт-Петербург : ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. – 504 с.

63. Онищенко, Г. Г. Актуальные вопросы организации вакцинопрофилактики в Российской Федерации./ Г. Г. Онищенко, Е. Б. Ежлова, А. А. Мельникова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – №5. – С.110-114.

64. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

65. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.

66. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

67. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.

68. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В): Методические указания. – Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 19 с.

69. Охват детей, подростков и взрослых Российской Федерации профилактическими прививками в 1994-1995 гг / Е. Н. Беляев, Л. Г. Подунова, А. С. Тясто, Е. И. Пургаев, В. С. Петина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 1. – С. 20-23.

70. Перспективы реализации Программы ликвидации кори в России / Н. Т. Тихонова, Г. Ф. Лазикова, А. Г. Герасимова, О. В. Цвиркун, О. О. Чава, Т. А. Мамаева // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2005. – №1. – С. 19–22.

71. Поздняков, А. А. Проявления эпидемического процесса кори и краснухи на современном этапе / А. А. Поздняков, О. П. Чернявская // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 45-53.

72. Покровский, В. И. Пути оптимизации эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями в стране / В. И. Покровский // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1986. – № 11. – С. 3-7.

73. Проблемы на пути достижения элиминации кори в Российской Федерации / В. А. Алешкин, Н. Т. Тихонова, А. Г. Герасимова, О. В. Цвиркун [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 5. – С. 29-34.

74. Роспотребнадзор : офиц. сайт. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2015 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс]. – Москва, 2016. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525.

75. Роспотребнадзор : офиц. сайт. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2016 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс]. – Москва, 2017. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804.

76. Роспотребнадзор : офиц. сайт. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2017 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс]. – Москва, 2018. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049/

77. Роспотребнадзор : офиц. сайт. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс]. – Москва, 2019. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277.

78. Российская Федерация. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ М-ва здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н. – Москва, 2014. – 9 с.

79. Российская Федерация. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении программы ликвидации кори на территории Российской Федерации к 2010 году: приказ Мин-ва здравоохранения Российской Федерации № 270 от 19 августа 2002 г. – Москва, 2003. – 9 с.

80. Рыкушин, Ю. П. Стратегия вакцинации и элиминации кори в развитых странах / Ю. П. Рыкушин // Идеи Пастера в борьбе с инфекциями : материалы международной конференции. – Санкт-Петербург, 1995. – С. 25.

81. Семенов, Б. Ф. Взгляд на вакцинацию в XXI веке / Б. Ф. Семенов // Вакцинация. Информационный бюллетень. – 1998. – С.5.

82. Смердова, М. А. Особенности коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи : контроль качества лабораторных исследований : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Смердова Марина Анатольевна; ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2022. – 161 с.

83. Соловьева, И.Л. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита / И. Л. Соловьева, М. П. Костинов, А. И. Кусельман. – Ульяновск: УлГУ, 2006. – 296 с.

84. Сопоставление напряжённости гуморального иммунитета к кори с заболеваемостью в различных возрастных группах из числа медицинских работников г. Москвы / М. П. Костинов, П. И. Журавлев, М. Н. Локтионова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2022. – Т. 67. – № 1. – С. 27-36.

85. Сталлибрасс, К. О. Основы эпидемиологии: пер. с англ. В. А. Чернохвостова, Н. А. Яблокова, Л. Я. Кац ; Под ред. А. А. Захарова. – Москва-Ленинград: Гос. изд-во биол. и мед. литературы, 1936. – 590 с.

86. Тактика вакцинопрофилактики кори на современном этапе / В. М. Болотовский, Н. С. Титова, Б. Г. Геликман, А. И. Загарьянц // V Всероссийский Съезд микробиологов и эпидемиологов: тезисы докладов. – Москва, 1985, – С.112 – 115.

87. Таточенко, В. К. Иммунопрофилактика–2018: справочник / В. К. Таточенко, Н. А. Озерецковский. – 13–е изд. расш. – Москва : Боргес, 2018. – 272 с.

88. Топтыгина, А. П. Общие закономерности формирования и поддержания специфического гуморального иммунного ответа на примере ответа на вирусы

кори и краснухи / А. П. Топтыгина // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т.4. – №1. – С. 7-14.

89. Топтыгина, А.П. Формирование и поддержание специфического клеточного ответа на вакцинацию «Приорикс» / А. П. Топтыгина, Е. Л. Семикина, В. А. Алешкин // Иммунология. – 2013. – Т. 34. – № 5. – С. 257–261.

90. Трансплацентарные антитела к вирусу кори у новорожденных при различном течении беременности у их матерей / И. И. Бочарова, М. П. Костинов, С. В. Новикова, А. Д. Шмитько, А. А. Обидина, Е. Б. Цивцивадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. – № 2 – С. 14-18.

91. Трансплацентарные IgG к вирусу кори в пуповинной крови у новорожденных разных регионов Российской Федерации / А. Д. Шмитько, М. П. Костинов, И. И. Бочарова, А. А. Сависько, О. О. Магаршак, В. Б. Полищук // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – №1. – С. 52-57.

92. Уровень IgG-антител к вирусу кори в пуповинной крови новорожденных с учетом возраста матерей / М. П. Костинов, А. Д. Шмитько, И. И. Бочарова, А. П. Черданцев, А. А. Сависько, В. Б. Полищук // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 3. – С. 30-34.

93. Уровень коллективного иммунитета к вирусу кори у сотрудников отдельной больницы в рамках государственной программы элиминации кори // М. П. Костинов, Н. Н. Филатов, П. И. Журавлев [и др.] //Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 129–136.

94. Факторы, влияющие на уровень трансплацентарных антител к вирусу кори у новорожденных / А. Д. Шмитько, М. П. Костинов, В. Б. Полищук, А. А. Сависько // Педиатрия. – 2019. – Т. 98. – № 2. – С. 64-68.

95. Хаитов, Р. М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. – Москва.: «ГЭОТАР-Медиа», 2014. – 656 с.

96. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов // – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.

97. Характеристика противокорревого иммунитета у студентов педиатрического факультета медицинского университета / Д. О. Иванов, В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, Е. В. Баракина, Т. М. Чернова, Н. В. Павлова, А. Н. Назарова // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 58-64.

98. Цвиркун, О. В. Эпидемический процесс кори в различные периоды вакцинопрофилактики : специальность 14.02.02 «Эпидемиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Цвиркун Ольга Валентиновна; ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2014. – 249 с.

99. Цинкернагель, Р. Основы иммунологии / Р. Цинкернагель. – Москва : Мир, 2008. – 134 с.

100. Частота обнаружения антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита у зарегистрированных в Московской области иностранных граждан (трудовых мигрантов) / Т. А. Семененко, Т. П. Готвянская, Е. Н. Кудрявцева, Е. В. Русакова, А. В. Ноздрачева, Л. Ф. Евсеева, М. И. Корабельникова, Д. В. Дубоделов, И. С. Шмыр, С. Н. Кузин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 11-15.

101. Чучалин, А. Г. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVI / А. Г. Чучалин, В. В. Яснецов. – Москва: Эхо, 2015. – 1016 с.

102. Шмитько, А. Д. Трансплацентарные IgG-антитела к вирусу кори и факторы ангиогенеза/антиангиогенеза при физиологическом и осложненном течении беременности : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шмитько Анна Дмитриевна ; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». – Москва, 2015. – 102 с.

103. Шмитько, А. Д. Трансплацентарные IgG-антитела к вирусу кори и факторы ангиогенеза/антиангиогенеза при физиологическом и осложненном течении беременности : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология»

: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шмитько Анна Дмитриевна ; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». – Москва, 2015. – 27 с.

104. Эпидемиологический надзор за дифтерией и корью / В. М. Болотовский, В. Ю. Крюков, Н. С. Титова, Н. Н. Басова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1986. – № 9. – С. 38 - 42.

105. Элиминация кори и краснухи и предупреждение врожденной краснушной инфекции. Стратегический план Европейского региона ВОЗ 2005-2010. (ВОЗ, 2005) [Электронный ресурс]. – URL : http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0019/79030/E87772R.pdf?ua=1.

106. Эпидемический процесс кори в разные периоды ее вакцинопрофилактики / О. В. Цвиркун, Н. Т. Тихонова, Г. В. Ющенко, А. Г. Герасимова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 14. – № 2 (81). – С. 80-87.

107. Эпидемиологическая эффективность массовой ревакцинации против кори / С. Э. Дешевой, Ю. П. Рыкушин, И. В. Овсянникова, Р. М. Малыхина, Ю. А. Погорель, О. А. Виткова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1988. – № 8. – С. 69-73.

108. Юшук, Н. Д. Диагностика типичного случая инфекционной болезни (стандартизованный пациент); учеб. пособие / под ред. Н. Д. Юшука, Е. В. Волчковой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.

109. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

110. A measles outbreak among young adults in Victoria, February 2001 / N. Davidson, R. Andrews, M. Riddell, J. Leydon, P. Lynch // Communicable Diseases Intelligence. – 2002. – Vol. 26. – № 2. – P. 273–278.

111. A measles outbreak in children under 15 months of age in La Rioja, Spain, 2005–2006 / M. Perucha, E. Ramalle-Gómara, M. E. Lezaun [et al.] // Euro Surveill. – 2006. – Vol. 11. – № 10. – P. 267 -270. - [Electronic resource] – URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=649>.

112. Age-dependent differences in IgG isotype and avidity induced by measles vaccine received during the first year of life / N. Nair, H. Gans, L. Lew-Yasukawa, A. C. Long-Wagar, A. Arvin, D. E. Griffin // *The Journal of infectious diseases*. – 2007. – Vol. 196. – № 9. – P. 1339-1345.
113. Airborne transmission of measles in a physician's office. / P. L. Remington, W. N. Hall, I. H. Davis, A. Herald, R. A. Gunn // *JAMA*. – 1985. – Vol. 253. – № 11. – P. 1574–1577.
114. Benjamin, C. M. Joint and limb symptoms in children after immunisation with measles, mumps, and rubella vaccine / C. M. Benjamin, G. C. Chew, A. J. Silman // *BMJ*. – 1992. – Vol. 304. – № 6834. – P. 1075–1078.
115. Biellik, R. J. Strategies for minimizing nosocomial measles transmission / R. J. Biellik, C. J. Clements//*Bulletin of the World Health Organization*. – 1997. – Vol. 75. – № 4. – P. 367–375.
116. Caputi, G. An outbreak of measles including nosocomial transmission in Apulia, south-east Italy, January-March 2008-a preliminary report / G. Caputi, S. Tafuri, M. Chironna // *Euro Surveil*. – 2008. – № 13. – P. 18839. – [Electronic resource] – URL : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18839>.
117. Chen, C. J. Waning population immunity to measles in Taiwan / C. J. Chen, P. I. Lee, Y. C. Hsieh // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – № 47. – P. 6721-6727.
118. Cellular immunity in measles vaccine failure: demonstration of measles antigen-specific lymphoproliferative responses despite limited serum antibody production after revaccination / B. J. Ward, N. Boulianne, S. Ratnam, M. C. Guiot, M. Couillard, G. De Serres // *J InfectDis*. – 1995. – Vol. 172. – № 6. – P.1591-1595.
119. Christie, K. E. Measles virus-specific IgM antibodies in sera from patients with chronic active hepatitis / K. E.Christie, G. Haukenes // *J ournal of medical virology*. – 1983. – Vol. 12. – №. 4. – C. 267-272.
120. Combined reduced-antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and polio vaccine (dTpa-IPV) for booster vaccination of adults / E. Grimprel, F. von Sonnenburg, R. Sanger, V. Abitbol, J.M. Wolter, L.M. Schuerman // *Vaccine*. – 2005. – Vol. 23. – № 28. – P. 3657-3667.

121. Comparative analysis of the measles antibody levels in healthy medical personnel of maternity ward and women in labor / M. P. Kostinov, P. I. Zhuravlev, L. S. Gladkova [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 2364.
122. Comparison of immunoglobulin G subclass profiles induced by measles virus in vaccinated and naturally infected individuals / M. B. Isa, L. Martínez, M. Giordano, C. Passeggi, M. C. de Wolff // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. – 2002. – Vol. 9. – № 3. – P. 693-697.
123. Current measles outbreak in Greece / T. Georgakopoulou, C. Grylli, E. Kalamara, P. Katerelos, G. Spala, T. Panagiotopoulos // *Euro Surveill*. – 2006. – Vol. 11. – № 2. [Electronic resource] – URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2906>.
124. Dai, B. Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China / B. Dai, Z. H. Chen, Q. C. Liu // *Bull. World Health Organ*. – 1991. – Vol. 69. – № 4. – P. 415–423.
125. Domínguez, A. Large outbreak of measles in a community with high vaccination coverage: implications for the vaccination schedule / A. Domínguez, N. Torner, I. Barrabeig // *Clin. Infect. Dis*. – 2008. – Vol. 47. – № 9. – P. 1143-1149.
126. Dominguez, A. Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study / A. Dominguez, P. Plans, J. Costa // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. – 2006. – Vol. 25. – № 5. – P. 310–317.
127. Dorigo-Zetsma, J. W. Immune status of health care workers to measles virus: evaluation of protective titers in four measles IgG EIAs / J. W. Dorigo-Zetsma, M. A. Leverstein-van Hall, J. Vreeswijk // *J. Clin. Virol*. – 2015. – № 69. – P. 214-218.
128. Effect of gender on reporting of MMR adverse events in Saudi Arabia / M. K. Khalil, Y. Y. Al-Mazrou, Y. S. Al-Ghamdi [et al.] // *East Mediterr Health J*. – 2003. – Vol. 9. – № 1-2. – P. 152–158.
129. Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions / D. Larenas-Linnemann, N. Rodríguez-Pérez, A. Arias-Cruz, M. V. Blandón-Vijil, B. E. Del Río-Navarro, A. Estrada-Cardona // *World Allergy Organization Journal*. – 2020. – Vol. 13. – № 11. – P. 100476.

130. Ergonul, O. Emerging infectious diseases: clinical case studies. / O. Ergonul, F. Can, M. Akova; – Academic press, 2014. – 393 p.
131. Fiebelkorn, A. P. A Comparison of Postelimination Measles Epidemiology in the United States, 2009-2014 Versus 2001-2008 / A. P. Fiebelkorn, S. B. Redd, P. A. Gastañaduy [et al.] // J. Pediatric Infect. Dis. Soc. – 2017. – Vol. 6. – № 1. – P. 40-48.
132. Fiebelkorn, A.P. A global perspective of vaccination of healthcare personnel against measles: systematic review/ A. P. Fiebelkorn, J. F. Seward, W. A. Orenstein // Vaccine. – 2014. – Vol. 32. – №3 8. – P. 4823-4839.
133. France, E. K. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children / E. K. France, J. Glanz, S. Xu // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121. – № 3. – P. 687–692.
134. Gay, N. The epidemiology of measles in England and Wales since the 1994 vaccination campaign / N. Gay, M. Ramsay., B. Cohen //Common Disease Report. – 1997. – Vol. 7. – № 2. – P. 17-21.
135. Gender Differences in the Level of Antibodies to Measles Virus in Adults / M. P. Kostinov, P. I. Zhuravlev, N. N. Filatov [et al.] // Vaccines. – 2021. – Vol. 9. – № 5. – P. 494.
136. He, H. Waning immunity to measles in young adults and booster effects of revaccination in secondary school students / H. He // Vaccine. – 2013. – Vol. 31. – № 3. – P. 533-537.
137. Health care-associated measles outbreak in the United States after an importation: challenges and economic impact / S. Y. Chen, S. Anderson, P. K. Kutty, F. Lugo, M. McDonald, P. A. Rota // Journal of Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 203. – № 11. – P.1517–1525.
138. Heathcock, R. Measles outbreaks in London, United Kingdom - a preliminary report/ R. Heathcock, C. Watts // EuroSurveillance. – 2008. – Vol. 13. – № 15. – P. 18829. – [Electronic resource] – URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18829>.

139. HLA supertypes and immune responses to measles-mumps-rubella viral vaccine: findings and implications for vaccine design / I. G. Ovsyannikova, R. M. Jacobson, R. A. Vierkant [et al.] // *Vaccine*. – 2007. – Vol. 25. – № 16. – P. 3090-3100.
140. Hospital outbreak of measles–Evaluation and costs of 10 occupational cases among healthcare worker in Germany, February to March 2017 / U. Hiller, A. Mankertz, N. Köneke, S. Wicker // *Vaccine*. – 2019. – Vol. 14 – № 37. – P. 1905-1909.
141. Hoel, T. Combined diphtheria-tetanus-pertussis vaccine for tetanus-prone wound management in adults / T. Hoel, J. M. Wolter, L. M. Schuerman // *Eur J Emerg Med*. – 2006. – Vol. 13. – № 2. – P. 67–71.
142. IgM antibody against measles virus in patients with inflammatory bowel disease: a marker of virus-related disease? / F. A. Balzola, F. Castellino, P. Colombatto, P. Manzini, M. Astegiano, G. Verme // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 1997. – Vol. 9. – №. 7. – P. 661-663.
143. Immunity against vaccine-preventable diseases in Finnish pediatric healthcare workers in 2015 / K. Koivisto [et al.] // *Vaccine*. – 2017. – Vol. 35. – № 12. – P. 1608-1614.
144. Janaszek W. Immunity against measles in populations of women and infants in Poland / W. Janaszek, J. Slusarczyk // *Vaccine*. – 2003. – Vol. 21. – № 21-22. – P. 2948-2953.
145. Kim, D. Sidestepping maternal antibody: a lesson from measles virus vaccination / D. Kim, S. Niewiesk // *Expert review of clinical immunology*. – 2011. – Vol. 7. – №. 5. – P. 557-559.
146. Krugman, S. Further-attenuated measles vaccine: characteristics and use / S. Krugman // *Rev. Infect. Dis*. – 1983. – Vol. 5. – №3. – P. 477–481.
147. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals / C. J. Hickman, T. B. Hyde, S. B. Sowers, S. Mercader, M. McGrew, N. J. Williams // *The Journal of infectious diseases*. – 2011. – Vol. 204. – № Suppl 1. – P. S549-S558.

148. Marshall, T. M. Nosocomial outbreaks—a potential threat to the elimination of measles / T. M. Marshall, D. Hlatwayo, B. Schoub // *Journal of Infectious Diseases*. – 2003. – Vol. 187. – Suppl. 1. – P. 97–101.
149. Measles epidemiology and survey of measles immunity level among healthy population in Baoji City, Shaanxi Province, China / X. Zhang, G. Kou, H. Du, Z. Ju, L. Zhong, X. Cui, H. Ling // *Japanese journal of infectious diseases*. – 2013. – Vol. 66. – № 5. – P. 449–453.
150. Measles outbreak in a pediatric practice: airborne transmission in an office setting / A. B. Bloch, W. A. Orenstein, W. M. Ewing, W. H. Spain, G.F. Mallison, K. L. Herrmann // *Pediatrics*. – 1985. – Vol. 75. – № 4. – P.676–683.
151. Measles Virus–Specific IgG4 Antibody Titer as a Serologic Marker of Post-vaccinal Immune Response / M. B. Isa, L. C. Martínez, L. J. Ferreyra, M. O. Giordano, P. A. Barril, G. Massachessi, S. V. Nates // *Viral immunology*. – 2006. – Vol. 19. – № 2. – P. 335–339.
152. Milner, D. Diagnostic Pathology: Infectious Diseases E-Book / D. Milner ; – Elsevier Health Sciences, 2015. – 24 p.
153. Modeling the measles paradox reveals the importance of cellular immunity in regulating viral clearance / S. E. Morris, A. J. Yates, R. L. de Swart, R. D.de Vries, M. J. Mina, A. N. Nelson // *PLoS pathogens*. – 2018. – Vol. 14. – № 12. – P. e1007493.
154. Mossong, J. Estimation of the basic reproduction number of measles during an outbreak in a partially vaccinated population / J. Mossong, C. P. Muller // *Epidemiology and Infection*. – 2000. – Vol. 124. – № 2. – P. 273–278.
155. Mossong, J. Modelling antibody response to measles vaccine and subsequent waning of immunity in a low exposure population / J. Mossong, C. J. O’Callaghan, S. Ratnam // *Vaccine*. – 2000. – Vol. 19. – № 4-5 – P. 523–529.
156. Muscat, M. Measles elimination in Europe – how to close are we and what are the challenges? WHO, Europe, Association Centralized information system for infectious diseases (CISID). [Electronic resource] – URL: <http://data.euro.who.int/cisid> .
157. Muscat M. Who Gets Measles in Europe? / M. Muscat // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 204. – Suppl. № 1. – P. S353–S365.

158. New measles surveillance data from WHO. (WHO, 2018). – [Electronic resource] – URL: <https://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2018/en/>.
159. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following Measles, Mumps and Rubella vaccine / J. Stowe, N. Andrews, B. Taylor, E. Miller // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27. – № 9. – P. 1422–1425.
160. Nosocomial and community transmission of measles virus genotype D8 imported by a returning traveller from Nepal / K. M. Weston, D. E. Dwyer, M. Ratnamohan, K. McPhie, S. W. Chan, J. M. Branley // *Communicable Diseases Intelligence*. – 2006. – Vol. 30. – № 3. – P.358–365.
161. Nosocomial measles cluster in Denmark following an imported case, December 2008-January 2009 / C. Groth, B. E. Böttiger, A. Plesner, A. H. Christiansen, S. Glismann, B. Hogh // *Euro Surveill*. – 2009. – № 14. – [Electronic resource] – URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19126>.
162. Nosocomial transmission of measles: An updated review / E. Botelho-Nevers, P. Gautret, R. Biellik, P. Brouqui // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – № 27. – P. 3996–4001.
163. Onoja, A. Measles in Developing Countries / A. Onoja, O. Ajagbe // *Measles*. – 2019. – DOI:10.5772/intechopen.84188.
164. Outbreak of measles in the Republic of Korea, 2007: importance of nosocomial transmission / W. S Choi, D. H. Sniadack, Y. Jee, U. Y. Go, J. S. So, H. Cho // *Journal of Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 204. – Suppl. № 1. – P. 483–490.
165. Patel, M. K. Progress Toward Regional Measles Elimination—Worldwide, 2000–2018 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2019. – Vol. 68. – №. 48. – P. 1105.
166. Perry, R. T. The clinical significance of measles: a review / R. T. Perry, N. A. Halsey // *Journal of Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 189. – Suppl. № 1. – S4–16.
167. Persistence of Measles, Mumps, and Rubella Antibodies in an MMR-Vaccinated Cohort: A 20-Year Follow-up / I. Davidkin, S. Jokinen, M. Broman, P. Leinikki, H. Peltola // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 197. – № 7. – P. 950–956.

168. Prevalence of protective measles virus antibody levels in umbilical cord blood samples and sera of mothers and, transplacental transport ratio in Turkey / S. C. Coban, F. Temel, P. Duman, Y. Cosgun, F. Ozarslan, T. Kayman // Japanese journal of infectious diseases. – 2019. – Vol. 72. – Issue 3. – P. 185-192.
169. Prevalence of Measles Antibodies in São José do Rio preto, São paulo, Brazil: A serological survey model / C. F. Estofolete [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – №. 1. – P. 5179.
170. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) / H. Q. McLean, A. P. Fiebelkorn, J. L. Temte, M. Wallace. CDC // MMWR Recomm. Rep. – 2013. – Vol. 62 (RR-04). – P. 1–34.
171. Prevalence of protective measles virus antibody levels in umbilical cord blood samples in Catalonia, Spain / P. Plans, J. Costa, A. Domínguez, N. Torner, E. Borrás, A. Plasència // Clin. Vaccine Immunol. – 2010. – Vol. 17. – №4. – P. 691–694.
172. Poethko-Muller, C. Seroprevalence of measles-, mumpsand rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity / C. Poethko-Muller, A. Mankertz // PLoSOne. – 2012. – Vol. 7. – № 8. – P. e42867.
173. Progress in reducing global measles deaths: 1999–2003 / Weekly Epidemiological Record. – 2005. – Vol. 80. – № 9. – P. 78-81. – [Electronic resource] – URL: <http://www.who.int/wer/2005/wer8009/en/index.html>.
174. Rabo, E. Scandinavian model for eliminating measles, mumps, and rubella / E. Rabo, J. Taranger // Br. Med. J. – 1984. – Vol. 289. – № 6456. – P. 1402-1404.
175. Response to diphtheria booster vaccination in healthy adults: vaccine trial / A. Vellinga, D.P. Van, E. Joossens [et al.] // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – № 7229. – P. 217.
176. Robesyn, E. Complications after measles. What can EU surveillance data tell us? European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). – [Electronic resorce] – URL: <http://ecdc.europa.eu/en/home>.
177. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course / K. L. Flanagan, A. L. Fink , M. Plebanski, S. L. Klein // Annual review of cell and developmental biology. – 2017. – № 33. – C. 577-599.

178. Strebel, P. M. Measles / P. M. Strebel, W. A. Orenstein // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 4. – P. 349-357.
179. The declining antibody level of measles virus in China population, 2009–2015 / Y. Hu, P. Lu, X. Deng, H. Guo, Zhou // *BMC public health*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 906.
180. Transmission of measles among healthcare workers in hospital W, Xinjiang autonomous region, China, 2016 / H. Jia, C. Ma, M. Lu, J. Fu, L. E. Rodewald, Q. Su // *BMC Infect. Dis*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 36.
181. USA Centers for Disease Control and Prevention: official website. Evidence of Immunity. (CDC, 2019). – [Electronic resource] – URL: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>.
182. USA Centers for disease control and prevention : official website. Measles Cases and Outbreaks: Website. (CDC, 2020) [Electronic resource] – URL: <https://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html>.
183. USA Centers for Disease Control and Prevention: official website. Measles prevention. Recommendations of the immunization practices advisory committee measles prevention/ ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) // *MMWR*. – 1987. – Vol. 26. – № 36. – P. 1-18. – [Electronic resource] – URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00022967.htm>.
184. Van Damme, P. Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults / P. Van Damme, M. Burgess // *Vaccine*. – 2004. – Vol. 22. – № 3-4. – P. 305–308.
185. WHO. World Health. Organization: measles vaccines: WHO position paper-April 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. – 2017. – Vol. 92. – № 17. – P. 205–228. – [Electronic resource] – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255377/WER9217-205-227.pdf>.
186. World Health Organization: official website. Measles and Rubella Surveillance Data (WHO, 2019) [Electronic resource] – URL: <https://www.who.int/>

immunization/monitoring_surveillanceburden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/.

187. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper, April 2017–Recommendations // Vaccine. – 2019. – Vol. 37. – № 2. – P. 219-222.

188. World Health Organization, United Nations Children's Fund. Measles mortality reduction and regional elimination strategic plan 2001-2005/ Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001. – 49 p.

189. World Health Organization. Country slides (measles). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019. [Electronic resource] – URL: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/Country_slides_measles.pptx?ua=1.