

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ КОРЬЮ РАЗНОГО ВОЗРАСТА НА ТЕРРИТОРИИ С ВЫСОКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ

Мамаева Т.А.¹, Рубальская Т.С.¹, Жердева П.Е.¹, Метельская В.А.¹,
Топтыгина А.П.^{1,2}

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. По данным ВОЗ, заболеваемость корью находится в фазе циклического подъема. В эпидемический процесс вовлекаются не только не привитые, но и лица, ранее получившие одну или две дозы коревой вакцины. Цель исследования – определение иммунологической структуры больных корью разных возрастных групп на территории с высокой заболеваемостью. Для определения типа иммунного ответа больных корью использовались качественные и количественные показатели IgM и IgG, полученные методом ИФА на тест-системах: ВектоКорь-IgM (АО «Вектор-Бест», Россия); Anti-Measles Viruses ELISA (IgG) и Avidity Anti-Measles Viruses ELISA IgG (Euroimmun, Германия). Результаты исследования сывороток 1893 больных позволили определить тип иммунного ответа: первичный и вторичный. В сыворотках 72,64% больных с первичным иммунным ответом содержались низкоавидные IgG в концентрации 0,45 (0,22–0,74) МЕ/мл; в группе с вторичным иммунным ответом выявлены высокоавидные антитела в концентрации 24,28 (21,59–27,4) МЕ/мл. Уровень антител с вторичным типом ответа превышал значение IgG в первой группе в 54 раза ($p < 0,05$). В группе с первичным иммунным ответом количество детей (< 1-14 лет) и взрослых (18-70 лет) было практически одинаковым: 49,6% и 47,56%, а детей и взрослых с вторичным иммунным ответом было 2,12% и 96,53% соответственно ($p < 0,05$). Подростков (15-17 лет) было 46 человек, 84,78% из них на встречу с вирусом кори ответили первичным иммунным ответом. Таким образом, на территории с высокой заболеваемостью у больных корью разного возраста определен тип иммунного ответа: первичный в 72,64% и вторичный – 27,36%. Установлено, что в группе больных с вторичным типом иммунного ответа детей и подростков было в 27,8 раза меньше, чем взрослых, что свидетельствует о высокой эффективности вакцинации детей. В то же время результаты обследования больных корью с первичным типом иммунного ответа как детей, так и взрослых указывают на «пробелы» в программе вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: корь, ИФА, антитела, IgM, IgG, степень авидности IgG, первичный тип иммунного ответа, вторичный тип иммунного ответа

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.
Тел.: 8 (495) 452-18-01.
Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Address for correspondence:

Anna P. Toptygina
G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology
10 Admiral Makarov St
Moscow
125212 Russian Federation
Phone: +7 (495) 452-18-01.
Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Образец цитирования:

Т.А. Мамаева, Т.С. Рубальская, П.Е. Жердева, В.А. Метельская, А.П. Топтыгина «Определение типа иммунного ответа у больных корью разного возраста на территории с высокой заболеваемостью» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 1. С. 49-58.
doi: 10.46235/1028-7221-16572-DOT

© Мамаева Т.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

T.A. Mamaeva, T.S. Rubalskaya, P.E. Zherdeva, V.A. Metelskaya, A.P. Toptygina "Determination of the immune response type in measles patients of different ages from a high-incidence area", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 1, pp. 49-58. doi: 10.46235/1028-7221-16572-DOT

© Mamaeva T.A. et al., 2024

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16572-DOT

DETERMINATION OF THE IMMUNE RESPONSE TYPE IN MEASLES PATIENTS OF DIFFERENT AGES FROM A HIGH-INCIDENCE AREA

Mamaeva T.A.^a, Rubalskaya T.S.^a, Zherdeva P.E.^a, Metelskaya V.A.^a,
Toptygina A.P.^{a, b}

^a G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. According to the WHO data, the incidence of measles is now in the cyclic increase phase. The non-vaccinated subjects, like as persons who have previously received one or two doses of measles vaccine are involved in the epidemic process. The purpose of our study was to determine the immunological pattern in the groups of measles patients of different age in areas with high incidence of infection. To determine the immune response type in measles patients, qualitative and quantitative indices of IgM and IgG were used, detected by the following ELISA test-systems: VectoMeasles-IgM (JSC “Vector-Best”, Russia); Anti-Measles Viruses ELISA (IgG) and Avidity Anti-Measles Viruses ELISA IgG (Euroimmun, Germany). The serological study of 1893 patient allowed to determine the primary and secondary types of immune response. In 72.64% of the patients with primary immune response, the serum samples contained low-avidity IgG at a concentration of 0.45 (0.22-0.74) IU/mL. In the group with a secondary immune response, high-avidity antibodies were detected at a concentration of 24.28 (21.59-27.4) IU/mL. The antibody levels in secondary type of response was 54-fold higher than IgG values in the first group ($p < 0.05$). In the group with primary immune response, the ratio of children (< 1 to 14 years) and adults (18 to 70 years old) was almost the same (49.6% and 47.56%). Appropriate values for children and adult cohorts with a secondary immune response were 2.12% and 96.53%, respectively ($p < 0.05$). Among 46 teenagers (15-17 years old), 84.8% responded with a primary immune response to the measles virus. Thus, in the area with high-incidence of measles among patients of different age, the primary-type immune response was determined in 72.64%, and secondary-type, in 27.36%. We have found that in the patients with a secondary type of immune response group, the proportion of children and teenagers was 27.8 times lower than among adults, thus indicating to high efficiency of vaccination in pediatric population. At the same time, the results of studies among measles patients with primary-type immune response, both children and adults, suggest some “gaps” in the vaccine prevention program.

Keywords: measles, ELISA, antibodies, IgM, IgG, IgG avidity, primary type of immune response, secondary type of immune response

Введение

Корь – высоко контагиозное (95%) антропонозное заболевание, вызываемое вирусом *Morbillivirus hominis*. Коревая инфекция носит генерализованный характер и перенесенное заболевание влечет за собой значительные риски в виде осложнений, связанных либо с вторичной бактериальной инфекцией, либо с персистенцией вируса [14, 22, 26].

Вакцинация, введенная по всему миру в 60-е годы прошлого столетия, стала чрезвычайно успешным событием в снижении заболеваемости корью и смертности от этой инфекции [22, 26]. Однако в последние годы вспышки кори во всем мире высветили проблемы в борьбе с коревой инфекцией. Число зарегистрированных случаев кори в мире увеличилось более чем вдвое с 2017 по 2018 гг., с 170 тыс. до 350 тыс. [24]. В 2019 г. было зарегистрировано 104 248 случаев кори, из них большая часть пришлось на три страны:

Украину (57 282 случая), Казахстан (13 326 случаев) и Грузию (3920 случаев) [24]. После периода низкой заболеваемости корью в мире (2020-2022), на фоне ограничительных мероприятий, направленных на борьбу с новой коронавирусной инфекцией, наблюдается ее глобальный подъем. По данным ВОЗ, в Европейском регионе в 2023 г. зарегистрировано 30 434 случая заболевания, наибольшее количество (87,5%) которых в странах СНГ: Республика Казахстан, Российская Федерация (РФ), Киргизская Республика [23]. Для сравнения, по данным официальной статистики, в 2019 г. на территории РФ был зарегистрирован 4491 случай [1], а по состоянию на декабрь 2023 года Национальный научно-методический центр по надзору за корью и краснухой (ННМЦ, Москва) сообщает о 12 812 случаях кори.

Несмотря на то, что в глобальной структуре заболеваемости корью доминируют непривитые лица, ежегодно регистрируются случаи заболе-

вания у вакцинированных/ревакцинированных, синтез специфических антител у которых осуществляется по первичному или вторичному типу иммунного ответа [6, 8, 9, 10, 20, 22, 26].

Если первичная коревая инфекция в большинстве случаев имеет выраженную клиническую картину, то у ранее привитых корь может иметь стертое, атипичное течение. Корь в отсутствие патогномичных признаков сопровождается такими симптомами, как лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, кашель, ринит, конъюнктивит. Каждый из этих симптомов неспецифичен и может быть вызван и другими возбудителями как вирусной, так и бактериальной этиологии [16, 19, 20, 26, 29].

Известно, что основным лабораторным маркером коревой инфекции до сих пор является выявление антител класса М в сыворотке крови больного с подозрением на эту инфекцию [4, 5, 16, 22]. Однако при определении IgM, особенно в период элиминации кори, могут появляться ложноположительные результаты, а серодиагностика коревой инфекции у ранее вакцинированных лиц требует дополнительных исследований [2, 22].

Разработанный ранее алгоритм, основанный на сочетании специфических тестов разного формата и класса определяемых антител (IgM, IgG), позволяет не только количественно, но и качественно оценивать показатели гуморального иммунитета [2, 3].

С учетом вышеизложенного, целью данного исследования явилось определение иммунологической структуры больных корью разного возраста на территории с высокой заболеваемостью.

Материалы и методы

Выбор территории, на которой проведены исследования, был определен высокой заболеваемостью и вовлеченностью больных разного возраста в эпидемический процесс. Для выполнения исследований были использованы образцы сывороток крови, полученные от 1893 больных корью разного возраста, зарегистрированных на территориях г. Москвы и Московской области в 2019 году, где была зафиксирована самая высокая среднемноголетняя заболеваемость: 6,3 на 100 тыс. населения против показателя 3,1 на 100 тыс. населения в целом в РФ [8]. Показаниями для проведения исследований по изучению иммунологической структуры больных корью явились характерные клинические проявления, данные эпидемиологического анамнеза и первичное лабораторное подтверждение диагноза.

Образцы сывороток крови были получены на 4–5 день после появления сыпи в 76,97% (1457/1893), и в 23,03% (436/1893) случаях на 9–10 день. Сыворотки хранились при -25°C до их ис-

пользования в данном исследовании. Анализ результатов проводили без учета вакцинального статуса, так как сведения о прививках имелись только у 142 (7,5%) пациентов. Исследования проводились на базе лаборатории Национального научно-методического центра (ННМЦ) по кори и краснухе (МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора) методом ИФА с использованием тест-систем: ВектоКорь-IgM, формат capture (АО «Вектор-Бест», Россия) – для качественного определения IgM; Anti-Measles Viruses ELISA (IgG), формат indirect (Euroimmun, Германия) – для количественного определения IgG; Avidity Anti-Measles Viruses ELISA IgG (Euroimmun, Германия) – для определения авидности IgG. Образцы сывороток, концентрация высокоавидных антител класса G в которых превышала верхнее значение калибровочной кривой используемой тест-системы (≥ 5 МЕ/мл), согласно инструкции производителя, были исследованы в разведениях 1:400–1:800. Результаты ИФА регистрировали с помощью микропланшетного фотометра Multiskan FC (Thermo Scientific, США) при двух длинах волн – 450 и 620 нм. Полученные результаты были обработаны методами непараметрической статистики с вычислением медианы (Me), первого и третьего квартилей ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, уровень $p < 0,05$ расценивался как значимый.

Результаты

Среди 1893 больных корью разного возраста (рис. 1) возрастная группа (< 1–14 лет) была представлена 693/1893 больными (36,61%), из которых дети в возрасте до 1 года составили 10,68% (74 человека). В группу подростков (15–17 лет) входили 46 человек (2,43%). Взрослые (18–70 лет) составили 60,96% (1154/1893) человек, из которых 71,23% (822) в возрастной группе 18–40 лет. Результатом тестирования 1893 образцов сывороток крови с использованием тест-системы ВектоКорь-IgM на содержание специфических IgM стало лабораторное подтверждение в 100% случаях. Специфические антитела класса G были выявлены в сыворотках 1457 (77%) пациентов, а результаты исследуемых 436 (23,0%) образцов были интерпретированы как отрицательные. Корь у этих больных была подтверждена выявлением сероконверсии низкоавидных антител класса G при исследовании второй сыворотки, полученной через 5–6 дней после первого образца. Анализ качественных и количественных показателей специфических антител, полученных при исследовании образцов сывороток больных по возрастам, статистически значимых различий не выявил, что позволило представить резуль-

ТАБЛИЦА 1. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ И КАЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ IgM И IgG В СЫВОРОТКАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОРЬЮ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНЫМ ТИПОМ ИММУННОГО ОТВЕТА

TABLE 1. QUANTITATIVE AND QUALITATIVE INDICATORS OF IgM AND IgG IN THE MEASLES PATIENTS OF DIFFERENT AGES SERUM WITH A PRIMARY TYPE OF IMMUNE RESPONSE

Возраст (годы) Age (years)	Число больных n/(%) Number of patients n/(%)	IgM-результат (ВектоКорь-IgM), n/% IgM the result (Vecto Measles IgM test system), n/%			IgG, МЕ/мл IgG, ME/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Индекс авидности IgG, % Avidity index IgG, % Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})
		Положительный Positive	Сомнительный Equivocal	Отрицательный Negative		
< 1	74 (5,38%)	74/100%	–	–	0,45 (0,22-0,74)	13 (8-24)
1-14	608 (44,22%)	608/100%	–	–		
15-17	39 (2,84%)	39/100%	–	–		
18-70	654 (47,56%)	654/100%	–	–		
Всего Total	1375 (100%)	1375 (100%)	–	–		

таты в виде двух групп, объединенных по типу иммунного ответа (первичного, вторичного) в зависимости от количественного и качественного содержания IgG в сыворотках крови больных. Пациенты с первичным типом иммунного ответа (табл. 1) составили 72,64% (1375/1893) от общего числа обследованных больных корью. Первичный тип иммунного ответа был подтвержден наличием в образцах сывороток специфических иммуноглобулинов М в 100% случаях (1375/1375) и IgG с низкой степенью авидности (13 (8-24) % в концентрации 0,45 (0,22-0,74) МЕ/мл. Результаты исследования образцов сывороток крови на содержание антител класса G показали, что из 1375 пациентов, ответивших первичным иммунным ответом, детей (< 1-14 лет) было 682/1375

(49,6%), среди них доля малышей до 1 года составила 10,85% (74/682). Количество детей (< 1-14 лет) и взрослых (18-70 лет) было практически одинаковым: 49,6% (682/1375) и 47,56% (654/1375). Подростков в этой группе было 39/1375 (2,84%).

Пациентов, ответивших вторичным типом иммунного ответа (табл. 2) с высоким содержанием IgG, было 27,36% (518/1893). В сыворотках больных этой группы доля положительных результатов по IgM, полученных с использованием набора ВектоКорь-IgM, так же как и в первой группе, составила 100% (518/518). Антитела класса G были высокоавидными (98 (95-100) %) в высокой концентрации 24,28 (21,59-27,40) МЕ/мл. Возрастная структура пациентов в 96,53% (500/518) представлена взрослыми (18-70 лет).

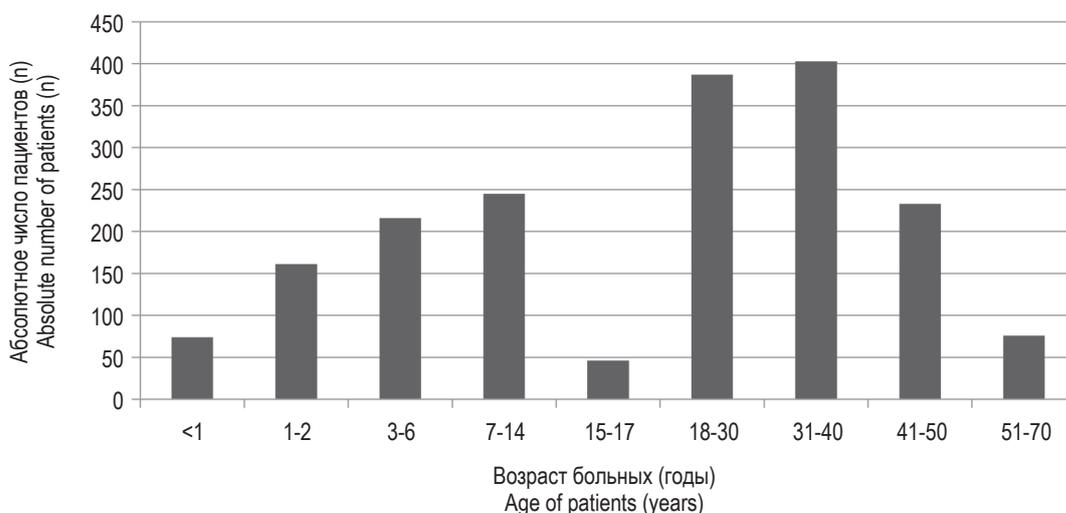


Рисунок 1. Возрастная структура больных корью

Figure 1. Age structure of patients with measles

ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ И КАЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ IgM И IgG В СЫВОРОТКАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОРЬЮ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ВТОРИЧНЫМ ТИПОМ ИММУННОГО ОТВЕТА

TABLE 2. QUANTITATIVE AND QUALITATIVE INDICATORS OF IgM AND IgG IN THE MEASLES PATIENTS OF DIFFERENT AGES SERUM WITH A SECONDARY TYPE OF IMMUNE RESPONSE

Возраст (годы) Age (years)	Число больных n/(%) Number of patients n/(%)	IgM-результат (ВектоКорь-IgM), n/% IgM the result (Vecto Measles IgM test system), n/%			IgG, ME/мл IgG, ME/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Индекс авидности IgG, % Avidity index IgG, % Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})
		Положительный Positive	Сомнительный Equivocal	Отрицательный Negative		
< 1	–	–	–	–	24,28 (21,59-27,40)	98 (95-100)
1-14	11 (2,12%)	11/100%	–	–		
15-17	7 (1,35%)	7/100%	–	–		
18-70	500 (96,53%)	500/100%	–	–		
Всего Total	518 (100%)	518 (100%)	–	–		

Детей (1-14 лет) и подростков (15-17 лет) было 2,12% (11/518) и 1,35% (7/518) соответственно.

Таким образом, подтверждением первичного типа иммунного ответа у больных явилось выявление в сыворотке крови: положительного результата на IgM и низкоавидных антител класса

G в низкой концентрации; при вторичном типе иммунного ответа – определение положительного результата на IgM и высокоавидных IgG в высокой концентрации. Оценка гуморального иммунного ответа больных корью (1893 чел) разного возраста позволила составить иммуноло-

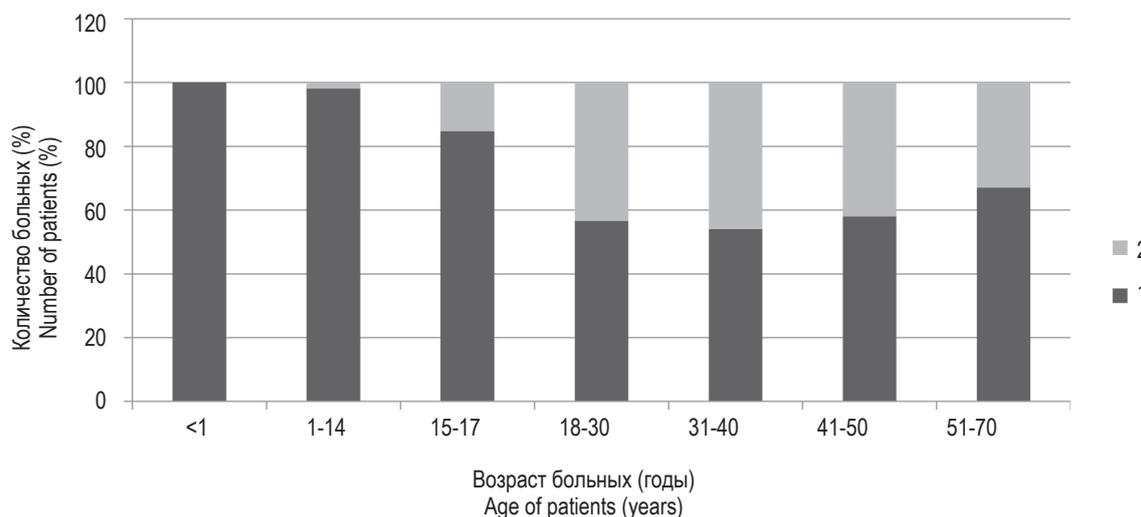


Рисунок 2. Иммунологическая карта больных корью разного возраста: 1 – больные с первичным иммунным ответом; 2 – больные с вторичным иммунным ответом

Примечание. Количественные данные участников эпидемического процесса, ответившие первичным или вторичным типом иммунного ответа, получены относительно общего числа больных каждой возрастной группы.

Figure 2. Immunological map of patients with measles of different ages: 1, group of primary immune response; 2, group of secondary immune response

Note. Quantitative data of participants in the epidemic process who responded with a primary or secondary type of immune response were obtained relative to the total number of patients in each age group.

гическую карту, которая отражает количественную и качественную (тип иммунного ответа) структуру участников эпидемического процесса (рис. 2). Так, возрастной состав участников эпидемического процесса, ответивших первичным типом иммунного ответа (1), представлен детьми (< 1-14 лет), – 682/1375 (49,6%); взрослыми (18-70 лет) – 654/1375 (47,56%). Следует отметить, что в возрастной группе (< 1-14 лет) было 98,41% (682/693) пациентов с первичным типом иммунного ответа, что свидетельствует об отсутствии у них вакцинации или перенесенной ранее инфекции. Среди больных 18-70 лет, ответивших первичным типом иммунного ответа, было 654/1154 (56,67%) человека; больных с вторичным типом 43,33% (500/1154). Из 46 подростков больных корью, ответивших первичным типом иммунного ответа, было 39/46 (84,78%) пациентов; вторичным – 7/46 (15,22%).

Обсуждение

Массовая плановая вакцинация, введенная во второй половине XX века, привела к изменению возрастной структуры больных корью. Если в довакцинальный период заболевали преимущественно дети, то в настоящее время в эпидемический процесс вовлекаются и взрослые как не привитые, так и привитые коревыми вакцинами с первичными и вторичными неудачами вакцинации [10, 15, 20]. В рамках наших исследований, было установлено изменение возрастной структуры больных корью: число заболевших детей составило 36,61%, что в 1,6 раза меньше, чем взрослых (18-70 лет) – 60,96%. Подростков (15-17 лет) было 2,43% от общего числа обследованных.

По данным ВОЗ, заболеваемость корью в настоящее время находится в фазе циклического подъема после предшествующего периода эпидемического спокойствия, а чрезвычайно высокая трансмиссивность вируса подвергает испытанию систему здравоохранения и ее эффективность [23]. Одни авторы утверждают о необходимости создания вакцин нового поколения и дополнительной вакцинации [18, 25], другие справедливо полагают, что не все потенциальные возможности программ иммунизации еще использованы [12, 13]. Для определения иммунологической структуры больных корью в разных возрастных группах, нами был использован разработанный ранее алгоритм [3] лабораторного подтверждения как типичных, так и атипичных случаев кори [2, 3]. Основанием для определения типа иммунного ответа явилось количественное определение IgG, которое используется не только для подтверждения случаев кори путем 4-кратного нарастания титров антител во второй сыворотке, но и для выявления бустер эф-

фекта специфических иммуноглобулинов класса G при встрече с вирусом кори лиц, не имеющих защитного уровня антител в сыворотке крови [9, 22, 28]. Для оценки качественного показателя IgG использовали тест по определению степени avidности коревых IgG, который основан на измерении силы связывания антител с эпитопами специфического антигена, что и обеспечивает использование данного теста не только с диагностической целью первичного случая заболевания, но и для идентификации реинфекции [15, 21, 27]. Это продемонстрировано и при других инфекциях, таких как краснуха, гепатит С, цитомегаловирусная инфекция и др. [19, 20].

Руководствуясь основанием подтверждения типа иммунного ответа, больные были распределены таким образом: пациенты с первичным типом иммунного ответа, который характеризовался наличием в сыворотках 72,64% больных низкоавидных (13 (8-24) %) IgG в концентрации 0,45 (0,22-0,74) МЕ/мл (табл. 1); вторичный тип иммунного ответа был установлен по результатам серологического обследования 27,36% больных, которые показали наличие в сыворотках высокоавидных (98 (95-100) %) антител класса G в высокой концентрации – 24,28 МЕ/мл (21,59-27,40) (табл. 2). Медиана содержания специфических IgG этой группы в 54 раза превышала соответствующее значение в группе с первичным типом иммунного ответа: 24,28 МЕ/мл против 0,45 МЕ/мл при $p < 0,05$. Полученные данные свидетельствуют о том, что результат встречи лиц, как привитых с вакцинными неудачами, так и не привитых, с диким вирусом кори, сопровождается синтезом специфических иммуноглобулинов по первичному и вторичному типу иммунного ответа, что подтверждают и другие исследователи [4, 14, 17, 22]. Литературные источники сообщают о том, что одной из причин заболеваемости корью пациентов, имеющих в анамнезе коревую вакцинацию, является снижение показателей поствакцинального иммунитета с годами [7, 30]. Однако снижение специфических антител с возрастом не означает полную потерю противокорьевого иммунитета, о чем свидетельствует ответ В-клеток памяти путем бустеризации IgG с высокой степенью avidности на фоне как типичных, так и атипичных клинических проявлений [3, 11].

В условиях элиминации кори и персонифицированного учета больных, классификация заболевших по типу иммунного ответа является важным инструментом для характеристики аспектов заболеваемости. Так, соотношение детей (< 1-14 лет) и взрослых (18-70 лет) было практически одинаковым в группе с первичным типом иммунного ответа: 49,6% и 47,56%, а в группе с вторичным типом иммунного ответа доля детей

в 45,5 раза статистически значимо меньше чем взрослых: 2,12% против 96,53% при ($p < 0,05$). На встречу с вирусом кори ответили первичным типом иммунного ответа 39/46 (84,78%) подростков.

Анализ результатов серологического обследования больных корью свидетельствует о том, что внимание следует обращать не только на возрастной состав участников эпидемического процесса, но и на количество больных с «вакцинными неудачами». Ранее (2014 год) было показано, что при показателе заболеваемости 3,24 на 100 тыс. населения, больных с вторичным типом иммунного ответа было 15,0% [2]. Полученные результаты настоящих исследований свидетельствуют о вовлечении 27,36% лиц с вакцинными неудачами на территории с показателем заболеваемости (6,3 на 100 тыс. населения), что, с учетом нетипичных форм заболевания, может явиться потенциалом распространения и заражения незащищенных групп населения.

Для оценки практической значимости полученных данных по определению типа иммунного ответа у лиц разного возраста в рамках данного исследования была разработана иммунологическая карта, на которой наглядно представлен не только процентный по возрастной состав участников эпидемического процесса с первичным и вторичным типом иммунного ответа на территории с высокой заболеваемостью, но и «пробелы» в организации программы иммунизации против кори (рис. 1, 2).

Высокий процент детского населения 36,61% (693/1893), вовлеченного в эпидемический процесс, свидетельствует о «пробелах» в организации программы вакцинации против кори. Практически все дети (< 1-14 лет) 682/693 (98,41%) ответили формированием первичного иммунного ответа. И если дети до одного года не привиты по возрасту, то заболеваемость 1-14-летних связана с «пробелами» в организации вакцинации (отказы от прививок, медицинские отводы, религиозные убеждения и др.). Следует отметить, что доля детей с вторичным типом иммунного ответа от общего числа заболевших возрастной группы

(1-14 лет) была малочисленна – 1,78% (11/619). Это свидетельствует о том, что привитые дети практически не вовлекаются в эпидемический процесс за счет наличия защитного уровня специфического иммунитета к вирусу кори, что подтверждает эффективность вакцинации детского населения, несмотря на высокую (6,3 на 100 тыс. населения) заболеваемость на территории.

О проблемах в организации вакцинопрофилактики свидетельствует и доля взрослых (18-70 лет), встреча с вирусом у которых была впервые 56,67% (654/1154). Среди больных возрастной группы 18-70 лет, лиц с вторичным типом иммунного ответа было 43,33% (500/1154), что свидетельствует о проблеме другого характера – истощение поствакцинального уровня противокоревых антител ниже защитного уровня.

Выводы

1. На территории с высокой заболеваемостью у больных корью разного возраста определен тип иммунного ответа: первичный – 72,64% и вторичный – 27,36%.

2. Выявлено достоверное различие в качественных и количественных показателях IgG при первичном и вторичном типе иммунного ответа: низкоavidные в концентрации 0,45 МЕ/мл и высокоavidные в концентрации 24,28 МЕ/мл соответственно ($p < 0,05$).

3. Установлено, что в группе больных с вторичным типом иммунного ответа детей и подростков (1-17 лет) было 3,47%, а взрослых (18-70 лет) – 96,53%, что свидетельствует о высокой эффективности вакцинации детского населения.

4. Данные иммунологического обследования больных корью с первичным типом иммунного ответа детей декретированного возраста и подростков (1-17 лет) – 49,73%, так же как и взрослых (18-70 лет) – 50,27% указывают на «пробелы» в программе вакцинопрофилактики в целом.

Список литературы / References

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году» https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. [State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019». [Electronic resource]. Access mode: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933.

2. Мамаева Т.А., Железнова Н.В., Бичурина М.А., Наумова М.А., Говорухина М.В., Топтыгина А.П. Оценка возрастной структуры больных корью с первичным и вторичным иммунным ответом за период 2010-2016 годы в Российской Федерации // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 4. С. 717-728. [Mamaeva T.A., Zheleznova N.V., Bichurina M.A., Naumova M.A., Govoruhina M.V., Toptygina A.P. Evaluation

of age-related distribution of measles cases with primary and secondary immune response in Russian Federation, 2010-2016. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 4, pp. 717-728. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-EOA-1407.

3. Мамаева Т.А., Железнова Н.В., Наумова М.А., Говорухина М.В., Калашникова Н.А., Бичурина М.А., Мукомолов С.Л. Алгоритм лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики коревой инфекции в период элиминации кори в Российской Федерации // *Инфекция и иммунитет*, 2015. Т. 5, № 1. С. 55-62. [Mamaeva T.A., Zheleznova N.V., Naumova M.A., Govoruhina M.V., Kalashnikova N.A., Bichurina M.A., Mukomolov S.L. Algorithm of laboratory confirmation and differential diagnosis of measles infection at the stage of the measles elimination program in Russia. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, Vol. 5, no. 1, pp. 55-62. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-55-62.

4. Мамаева Т.А., Наумова М.А., Железнова Н.В., Липская Г.Ю., Mulders M., Featherstone D.A. Оценка коммерческих тест-систем ИФА разного формата для определения уровня специфических IgM и IgG в сыворотках больных корью // *Вопросы вирусологии*, 2013. Т. 58, № 5. С. 43-48. [Mamaeva T.A., Naumova M.A., Zheleznova N.V., Lipskaya G.Y., Mulders M., Featherstone D.A. Estimation of the commercial ELIZA test-systems of different formats to detect specific IgM and IgG in the measles patients sera. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2013, Vol. 58, no. 5, pp. 43-48. (In Russ.)]

5. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019>. [SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases». (In Russ.)]

6. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А. Динамика синтеза и циркуляции субклассов специфических IgG при иммунном ответе на вакцину против кори, краснухи, эпидемического паротита // *Российский иммунологический журнал*, 2019. Т. 13, № 1. С. 78-85. [Toptygina A.P., Mamaeva T.A. Analyzing features of measles immune response in adult patients. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13, no. 1, pp. 78-85. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210005024-1.

7. Топтыгина А.П., Смердова М.А., Наумова М.А., Владимировна Н.П., Мамаева Т.А. Влияние особенностей популяционного иммунитета на структуру заболеваемости корью и краснухой // *Инфекция и иммунитет*, 2018. Т. 8, № 3. С. 341-348. [Toptygina A.P., Smerdova M.A., Naumova M.A., Vladimirova N.P., Mamaeva T.A. Influence of population immunity peculiarities on the structure of measles and rubella prevalence. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, Vol. 8, no. 3, pp. 341-348. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-341-348.

8. Цвиркун О.В., Тихонова Н.Т., Тураева Н.В., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Герасимова А.Г. Характеристика популяционного иммунитета к кори в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2020. Т. 19, № 4. С. 6-13. [Tsvirkun O.V., Tikhonova N.T., Turaeva N.T., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Gerasimova A.G. Population immunity and structure of measles cases in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2020, Vol. 19, no. 4, pp. 6-13. (In Russ.)]

9. Chen R.T., Markowitz L.E., Albrecht P., Stewart J.A., Mofenson L.M., Preblud S.R., Orenstein W.A. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J. Infect. Dis.*, 1990, Vol. 162, no. 5, pp. 1036-1042.

10. Cherry J.D., Zahn M. Clinical Characteristics of measles in previously vaccinated and unvaccinated patients in California. *Clin. Infect. Dis.*, 2018, Vol. 67, no. 9, pp. 1315-1319.

11. Damien B., Huiss S., Schneider F., Muller C.P. Estimated susceptibility to asymptomatic secondary immune response against measles in late convalescent and vaccinated persons. *J. Med. Virol.*, 1998, Vol. 56, pp. 85-90.

12. Durrhem D.N. Measles virus is unforgiving where immunity gaps exist. *J. Infect. Dis.*, 2017, Vol. 216, no. 10, pp. 1183-1184.

13. Durrhem D.N., Crowcroft N.S. The price of delaying measles eradication. *Lancet Public Health*, 2017, Vol. 2, no. 3, pp. e130-e131

14. Griffin D.E. The immune response in measles: virus control, clearance and protective immunity. *Viruses*, 2016, Vol. 8, no. 10, 282. doi: 10.3390/v8100282.

15. Hahn S.J.M., Nic Lochlainn L.M., van Burgel N.D. Measles outbreak among previously immunized healthcare workers, The Netherlands, 2014. *J. Infect. Dis.*, 2016, Vol. 214, no. 12, pp. 1980-1986.

16. Hübschen J.M., Bork S.M., Brown K.E., Mankertz A., Santibanez S., Ben Mamou M., Mulders M.N., Muller C.P. Challenges of measles and rubella laboratory diagnostic in the era of elimination. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2017, Vol. 23, pp. 511-515.

17. Hübschen J.M., Gouandjika-Vasilache I., Dina J. Measles. *Lancet*. 2022, Vol. 399, pp. 678-690.

18. Javelle E., Colson P., Parola P., Raoult D. Measles, the need for a paradigm shift. *Eur. J. Epidemiol.*, 2019, Vol. 34, no. 10, pp. 897-915.

19. Kang J.H. Febrile illness with skin rashes. *Infect. Chemother*, 2015, Vol. 47, pp. 155-166

20. Komabayashi K., Seto J., Tanaka S. The largest measles outbreak, including 38 modified measles and 22 typical measles cases in its elimination Era in Yamagata, Japan, 2017. *Jap. J. Infect. Dis.*, 2018, Vol. 71, no. 6, pp. 413-418.

21. Kontio M., Jokinen S., Paunio M., Peltola H., Davidkin I. Waning Antibody Levels and Avidity: Implications for MMR Vaccine-Induced Protection. *J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 206, no. 10, pp. 1542-1548.

22. Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome. Third edition, June 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/chapter-1-manual-for-the-laboratory-based-surveillance-of-measles-rubella-and-congenital-rubella-syndrome>.
23. Measles and rubella monthly update – WHO European Region – November 2023. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/measles-and-rubella-monthly-update-who-european-region-november-2023>.
24. Measles and rubella strategic framework: 2021-2030. World Health Organization. 2020. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/339801>.
25. McKee A., Ferrari M.J., Shea K. Correlation between measles vaccine doses: implications for the maintenance of elimination. *Epidemiol. Infect.*, 2018, Vol. 146, pp. 468-475
26. Rota P.A., Moss W.J., Takeda M., de Swart R.L., Thompson K.M., Goodson J.L. Measles. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, Vol. 2, 16049. doi: 10.1038/nrdp.2016.49.
27. Sowers S.B., Rota J.S., Hickman C.J., Mercader S., Redd S., McNall R.J. High concentrations of measles neutralizing antibodies and high-avidity measles IgG accurately identify measles reinfection cases. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2016, Vol. 23, no. 8, pp. 707-716.
28. WHO epidemiological report. Regional Office for Europe of the World Health Organization, 2020, Vol. 1, pp. 1-13. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/434364/EpiBrief-1-2020-rus.pdf.
29. Woods C.R. False-positive results for immunoglobulin M serologic results: explanations and examples. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.*, 2013, Vol. 2, no. 1, pp. 87-90.
30. Zhang Z., Chen M., Ma R., Pan J., Suo L., Lu L. Outbreak of measles among persons with secondary vaccine failure, China, 2018. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2020, Vol. 16, no. 2, pp. 358-361.

Авторы:

Мамаева Т.А. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Рубальская Т.С. — руководитель лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Жердева П.Е. — научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Authors:

Mamaeva T.A., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Rubalskaya T.S., Head, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Zherdeva P.E., Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Метельская В.А. — к.б.н., старший научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Топтыгина А.П. — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Metelskaya V.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Acting Head, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Toptygina A.P., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Head, Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Поступила 07.02.2023
Принята к печати 13.03.2023

Received 07.02.2023
Accepted 13.03.2023