

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У ВЗРОСЛЫХ, БОЛЬНЫХ КОРЬЮ



А.П. Топтыгина^{1,2}, Т.А. Мамаева¹

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

² ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме. Корь — высококонтагиозная, вакцинопрофилактируемая антропонозная инфекция. Несмотря на политику активной вакцинации от этой инфекции населения всего мира, корь не исчезла совсем, она то затухает, то вновь появляются вспышки. Показано, что в заболевание корью вовлечены не только непривитые, что вполне понятно, но и привитые. Цель работы: исследовать особенности иммунного ответа у взрослых больных корью в условиях подъема заболеваемости в процессе элиминации этой инфекции. Исследованы 1158 сывороток крови от больных корью в возрасте от 18 до 70 лет, проживающих на территории Москвы и Московской области, методом ИФА (Euroimmun, Германия). Подавляющая часть заболевших приходится на возраст 18–40 лет — 72,36%. 69 сывороток, взятых в более поздние сроки (10–20 дней от высыпания), были исключены и рассмотрены отдельно. По уровню противокоревых IgG и их авидности были выделены: группа 1 с первичным типом иммунного ответа (582 сыворотки [53,44%]) — эти люди не были привиты в детстве; группа 2 (вторичный ответ) (446 сывороток [40,96%]) — эти люди были привиты в детстве, но утратили противокоревые антитела; 61 сыворотка с промежуточным уровнем параметров отнесена в группу 3. Для уточнения типа иммунного ответа группы 3 проведен дополнительный анализ спектра субклассов противокоревых антител. Показано, что в этой группе выявляется смешанный тип ответа: 31 человек отвечал с преобладанием первичного типа, а 30 человек — с преобладанием вторичного типа иммунного ответа. При этом 40 человек из 61 были вакцинированы от кори за 1–3 мес. до заболевания, то есть заболевание наложилось на становление поствакцинального иммунитета. Таким образом, выявленная нами ранее тенденция к утрате поствакцинального иммунитета среди старших школьников и молодых взрослых и вовлечение этих привитых в детстве людей в эпидемический процесс продолжает усугубляться.

Ключевые слова: корь, антитела, гуморальный иммунитет, первичный иммунный ответ, вторичный иммунный ответ, авидность.

ANALYZING FEATURES OF MEASLES IMMUNE RESPONSE IN ADULT PATIENTS

Topotygina A.P.^{a,b}, Mamaeva T.A.^a

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

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Measles is a highly contagious, vaccine-preventable anthroponotic infection. Despite the policy of active measles vaccination for entire global population, measles has not completely disappeared, it wanes and waxes in outbreaks. It has been shown that not only the unvaccinated but also the vaccinated, which is quite understandable, subjects are in-

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,
ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.
Тел.: 8 916 389-66-04. Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Contacts:

Anna P. Topotygina
125212, Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str., 10,
G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology
and Microbiology.
Phone: +7 916 389-66-04. Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Для цитирования:

Топтыгина А.П., Мамаева Т.А. Анализ особенностей иммунного ответа у взрослых, больных корью // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 4. С. 691–698. doi: 10.15789/2220-7619-AOM-13306

Citation:

Topotygina A.P., Mamaeva T.A. Analyzing features of measles immune response in adult patients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 4, pp. 691–698. doi: 10.15789/2220-7619-AOM-13306

volved in measles progression. The study was aimed at assessing features of the immune response in adult measles patients at rise in disease incidence upon its eradication. 1.158 blood sera from measles patients aged 18 to 70 living in Moscow and the Moscow region were studied by ELISA (Euroimmun, Germany). The vast majority of subjects were aged 18–40 years comprising 72.36% cases. 69 sera collected at a later timepoint (10–20 days from rash onset) were excluded and analyzed separately. According to anti-measles IgG and avidity level, the data were stratified as follows: group 1 with a primary type of immune response — 582 sera (53.44%), not vaccinated in childhood; group 2 (secondary response) — 446 sera (40.96%), vaccinated in childhood, but lost anti-measles antibodies; group 3 with intermediate level of parameters — 61 sera. To clarify the type of immune response in group 3, an additional analysis of the spectrum of anti-measles antibody subclasses was carried out. It was shown that a mixed type of response was detected in this group: 31 subjects mainly had primary immune response, and 30 subjects — secondary immune response. At the same time, 40 out of 61 subjects were vaccinated against measles 1–3 months prior to disease onset, i.e., it was overlapped on arising post-vaccination immunity. Thus, the previously identified trend towards the loss of post-vaccination immunity among older schoolchildren and young adults vaccinated in childhood who are involved in the epidemic process continues to worsen.

Key words: measles, antibodies, humoral immunity, primary immune response, secondary immune response, avidity.

Введение

Корь — высококонтагиозная, вакцинопрофилактируемая антропонозная инфекция. В связи с достижением высокого охвата прививками против кори казалось, что корь элиминирована, то есть прекратилась непрерывная передача инфекции, длящаяся более 12 мес. Однако корь не исчезла совсем: она то затухает, то вновь появляются вспышки [19]. Несмотря на то что США давно уже считаются территорией элиминировавшей корь, вспышки этой инфекции регулярно случаются в разных штатах. Была рассчитана цена средней вспышки, и она составила 152 308\$, а средняя цена одного случая заболевания корью — 32 805\$, что на несколько порядков превышает стоимость дозы вакцины [22]. В 2019 г. во всем мире отмечался подъем заболеваемости корью [17]. Например, в Казахстане в 2019 г. зарегистрировали 13 873 случая кори, из них 3684 среди взрослых [2]. В Российской Федерации по данным государственной статистики был зарегистрирован 4491 случай кори. Многие исследователи отмечали, что далеко не у всех привитых от кори в детстве взрослых сохраняются противокоревые антитела [3, 11]. Важно, что в заболевание корью оказываются вовлечены не только непривитые, что вполне понятно, но и привитые. Так в Калифорнии в 2014 г. среди заболевших корью 25% были привиты в детстве [14]. Даже среди заболевших корью детей в 2019 г., по данным ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, 10% были ранее привиты от кори [6]. На фоне пандемии COVID-19 и применения карантинных мероприятий (локдауны, ношение масок и т. п.) заболеваемость корью снизилась, но после отмены ограничительных мер корь вновь появилась [18]. Вспышки на территориях, элиминировавших корь, могут происходить из-за недостаточного охвата вакцинацией [20] или в связи с утратой поствакцинального иммунитета [21]. Поэтому

весьма важно продолжать исследования поствакцинального иммунитета против кори для оценки продолжительности его поддержания в условиях элиминации вируса и отсутствия естественного бустирования.

Цель работы: исследовать особенности иммунного ответа у взрослых больных корью в условиях подъема заболеваемости в процессе элиминации этой инфекции.

Материалы и методы

В простом сравнительном исследовании были проанализированы 1158 сывороток крови от больных корью за 2019г. в возрасте от 18 до 70 лет, проживающих на территории Москвы и Московской области. Подтверждение коревой инфекции осуществляли на основании модифицированного дифференциально-диагностического алгоритма [5]. При первичном анализе сыворотки, взятые с нарушением сроков, предусмотренных рекомендациям ВОЗ, (на 10–20 день после появления сыпи) (69 образцов) были отнесены в отдельную группу и анализировались отдельно. Оставшиеся 1089 сывороток были разделены на следующие возрастные группы: 18–30 лет (молодежь), 31–40 лет и 41–50 лет (группы среднего возраста) и более 50 лет (старший возраст). Количество сывороток, вошедших в ту или иную группу, указано в таблицах ниже. Исследования проводились на базе лаборатории Национального научно-методического центра по кори и краснухе (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора). Сыворотки хранили при -30°C до использования. Определение уровней антител и их авидности осуществляли методом иммуноферментного анализа на тест-системах «Anti-Measles Virus NP ELISA» (IgM), «Anti-Measles Viruses ELISA» (IgG) и «Avidity: Anti-Measles Viruses ELISA» («Euroimmun», Германия). Результаты выражали, согласно нормативно-технической доку-

ментации на используемые наборы: для IgM — в единицах оптической плотности (о.е.), для IgG — в МЕ/мл, avidность — по проценту диссоциации антител (индекс avidности). При этом, если индекс avidности был менее 40%, антитела расценивались как низкоавидные, если более 60% — высокоавидные, а от 40 до 60% — промежуточный результат. Для определения субклассов специфичных к антигенам вируса кори IgG применяли модификацию метода [10]. Использовали 96-луночные панели от набора «Anti-Measles Viruses ELISA» (IgG) (Euroimmun, Германия), но вместо конъюгата из набора мы добавляли в лунки моноклональные антитела, меченные пероксидазой: анти-IgG1 (клон 10G/2C11), анти-IgG2 (клон 23G/3C7), анти-IgG3 (клон 22G/5G12) и анти-IgG4 (клон 20G/5C7) (Полигност, Санкт-Петербург) в концентрации 1 мкг/мл. Для сопоставления результатов мы использовали стандартную сыворотку, содержащую специфические антитела к кори всех четырех субклассов IgG. Оценку результатов тестирования проводили с помощью микропланшетного фотометра «Multiskan FC» (Thermo scientific, Финляндия) при длине волны 450 нм против 620 нм.

Полученные результаты были обработаны методами непараметрической статистики с вычислением медианы (Me), первого и третьего квартилей (LQ–HQ). Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, уровень $p < 0,05$ расценивался как значимый.

Результаты

Распределение уровней противокоревых IgM, IgG и avidности антител по возрастным группам представлено в табл. 1. Из таблицы видно, что подавляющая часть заболевших приходится на возрастные группы 18–30 лет (35,45%) и 31–40 лет (36,91%) от состава всех больных корью взрослых. Уровни IgM и IgG антител и их avidность постепенно снижаются с возрастом, при этом максимум выявляется в возрастной группе 18–40 лет. Интервалы между первым и третьим

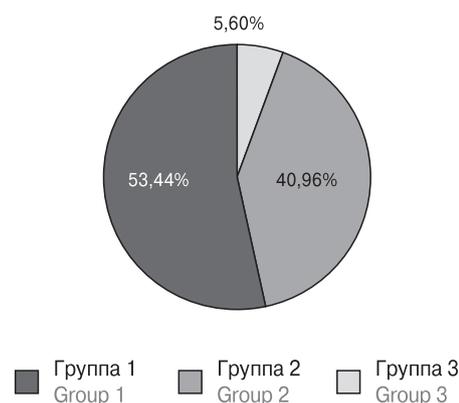


Рисунок 1. Распределение больных корью по типу иммунного ответа на инфекцию

Figure 1. Distribution of measles patients by type of specific immune response

квартилем сильно различаются в разных возрастных группах. Это свидетельствует о неоднородности данных в этих возрастных группах. Ранее было показано, что существуют значимые различия в уровнях антител при первичном и вторичном типе ответа на вирус кори [9]. Так, невысокий уровень низкоавидных IgG-антител типичен для первичного иммунного ответа, а высокий уровень высокоавидных IgG-антител (более 5 МЕ/мл) характерен для вторичного иммунного ответа. По этому признаку исследованные сыворотки были разделены на 3 группы. В группу 1 (первичный ответ) были отнесены 582 сыворотки (53,44%), в группу 2 (вторичный ответ) — 446 сывороток (40,96%). Однако 61 сыворотка (5,6%) не укладывалась в заданные критерии: уровень IgG-антител в них был менее 5 МЕ/мл, но avidность при этом была от 50 до 98%, то есть это были высокоавидные антитела, или антитела с промежуточной avidностью. Эти сыворотки были выделены в группу 3 (рис. 1). Эти 3 группы были неравномерно представлены среди больных корью разных возрастов.

Распределение по возрастным группам типов иммунного ответа представлено на рис. 2. Из рисунка видно, что в группе молодых взрослых (18–30 лет) уровень отвечающих первичным типом

Таблица 1. Распределение уровней противокоревых антител по возрастным группам, Me (LQ–HQ)

Table 1. Age-related distribution of measles antibody levels, Me (LQ–HQ)

Возраст Age	18–30 лет 18–30 years	31–40 лет 31–40 years	41–50 лет 41–50 years	> 50 лет > 50 years
Количество человек в группе Number in group	386	402	225	76
IgM (о.е.) IgM (o.u.)	1,32 (0,61–2,36)	1,30 (1,60–2,30)	1,16 (0,56–2,15)	0,91 (0,47–1,78)
IgG (МЕ/мл) IgG (ME/ml)	0,94 (0,38–24,08)	1,87 (0,51–23)	1,07 (0,47–20,03)	0,74 (0,32–3,87)
Авидность (%) Avidity (%)	78 (15–98)	72 (20–97)	64 (24–97)	47 (22–89,25)

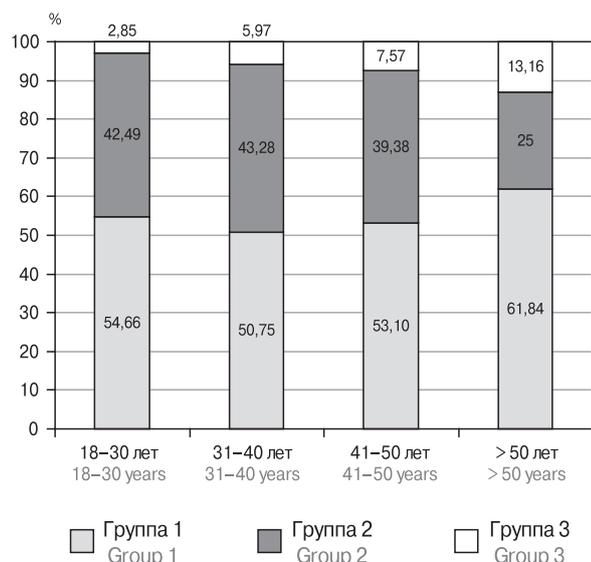


Рисунок 2. Возрастная структура больных корью в зависимости от типа иммунного ответа

Figure 2. Age structure of measles patients related to type of immune response

ответа составлял 54,66% и колебался возле этого уровня в группах 31–40 и 41–50 лет. Иными словами, примерно половина заболевших в этих возрастных группах не была привита от кори, а вторая половина, видимо, была привита в детстве, но утратила в процессе жизни противокоревые

антитела. В группе старше 50 лет уровень отвечающих первичным типом иммунного ответа немногим превышал 60%. Также из рисунка видно, что группа 3 увеличивалась с возрастом: от 2,85% в возрастной группе 18–30 лет до 13,16% в группе старше 50 лет, что выглядит неслучайным.

Рассмотрим подробнее гуморальный противокоревой ответ в этих трех группах (табл. 2). В группе 1 (первичный иммунный ответ) основная часть заболевших приходится на молодой возраст 18–40 лет (415 человек, 71,3%). Во всех сыворотках этой группы были обнаружены положительные противокоревые IgM-антитела. К сожалению, для IgM-антител нет калибраторов, поэтому стандартно уровень этих антител оценивается как положительный, отрицательный или «серая зона». Однако для исследовательских целей можно приблизительно оценить уровень IgM ответа в единицах оптической плотности. При таком способе оценки можно увидеть, что уровень IgM-антител был максимален в возрастной группе 18–30 лет, а затем постепенно снижался с возрастом. В первой группе не во всех сыворотках были обнаружены противокоревые IgG-антитела, уровень серопозитивных колебался около 66%. Интересно, что медианы концентрации противокоревых IgG-антител, посчитанные для серопозитивных сывороток, практически не различались в зависимости от возраста и незначимо колебались

Таблица 2. Параметры гуморального ответа на вирус кори в зависимости от возраста и типа иммунного ответа, Me (LQ–HQ)

Table 2. Parameters of humoral response to measles virus related to age and type of immune response, Me (LQ–HQ)

Возраст Age	18–30 лет 18–30 years	31–40 лет 31–40 years	41–50 лет 41–50 years	> 50 лет > 50 years
Группа 1, количество человек (%) Group 1, number of subjects (%)	211 (36,25%)	204 (35,05%)	120 (20,62%)	47 (8,08%)
IgM (о.е.) IgM (o.u.)	1,99 (1,22–2,93)	1,85 (1,31–2,75)	1,61 (0,97–2,51)	1,36 (0,71–1,87)
IgG (МЕ/мл), % серопозитивных IgG (ME/ml), % seropositive	0,55 (0,41–0,80); 63,51%	0,69 (0,49–0,94); 68,14%	0,53 (0,23–0,86); 64,17%	0,59 (0,38–0,84); 65,96%
Авидность (%) Avidity (%)	12 (8–22)	15 (9–36)	19 (10–38)	26 (12–33)
Группа 2, количество человек (%) Group 2, number of subjects (%)	164 (36,77%)	174 (39,01%)	89 (19,96%)	19 (4,26%)
IgM (о.е.), % серопозитивных IgM (o.u.), % seropositive	1,02 (0,63–1,94); 66,46%	1,03 (0,68–1,92); 65,52%	1,27 (0,72–2,39); 70,79%	0,62 (0,49–1,53); 57,89%
IgG (МЕ/мл) IgG (ME/ml)	25,8 (22,64–28,61)	24,1 (21,83–26,8)	22,84 (19,48–25,7)	20,4 (17,12–24,16)
Авидность (%) Avidity (%)	98 (95–100)	98 (94–100)	98 (95–100)	97 (90–99)
Группа 3, количество человек (%) Group 3, number of subjects (%)	11 (18,04%)	24 (39,34%)	16 (26,23%)	10 (16,39%)
IgM (о.е.), % серопозитивных IgM (o.u.), % seropositive	1,60 (1,03–3,33); 100%	1,61 (1,06–2,58); 83,33%	1,22 (0,98–2,19); 82,35%	0,95 (0,74–1,99); 80%
IgG (МЕ/мл) IgG (ME/ml)	1,62 (0,82–3,12)	2,44 (1,86–2,94)	1,84 (0,99–2,47)	1,61 (1,31–2,62)
Авидность (%) Avidity (%)	62 (51–72)	63 (58–68)	58 (56–72)	61 (57–70)

около 0,57 Ме/мл. При этом avidность анти-тел была низкой с незначительной тенденцией к подъему в старших возрастных группах. Из этих расчетов были исключены 69 сывороток, взятые в более поздние сроки (через 10–20 дней после появления сыпи), однако по своим характеристикам (невысокий уровень низкоавидных IgG) они соответствовали первичному типу иммунного ответа, поэтому мы сопоставили эту дополнительную группу с результатами группы 1. Уровень IgM-антител в сыворотках, взятых на поздних сроках, был ниже, чем в группе 1: 1,36 (0,99–1,82) о.е., уровень IgG — значимо выше: 0,94 (0,68–1,74) Ме/мл ($p < 0,05$), avidность не отличалась от группы 1. Эти различия, по-видимому, отражают процесс созревания первичного иммунного ответа на вирус кори у ранних реконвалесцентов.

Для группы 2 (вторичный иммунный ответ) пик заболевших также пришелся на группы 18–30 и 31–40 лет (338 чел., 75,78% от состава группы). В этой группе только $\frac{2}{3}$ сывороток имели положительные IgM-антитела, но все сыворотки содержали высокий уровень (более 10 Ме/мл) высокоавидных антител, медиана avidности составила 98%. Отмечалась тенденция к снижению с возрастом уровня IgG-антител (см. табл. 2).

Наиболее интересной нам показалась группа 3. Пик заболевших приходился на возрастную группу 31–40 лет. Процент IgM-серопозитивных сывороток менялся с возрастом от 100% в возрасте 18–30 лет, до 80% в старшем возрасте. Уровень IgG-антител значимо ($p < 0,05$) превышал соответствующий уровень группы 1 во всех возрастных группах, как и процент avidности антител, хотя он был значимо ниже ($p < 0,01$), чем в группе 2. Ранее было показано, что при первичном иммунном ответе преобладают антитела субкласса IgG3, а при вторичном иммунном ответе — IgG1 [7]. Поэтому мы протестировали все сыворотки группы 3 на соотношение субклассов IgG-антител к вирусу кори. Рассчитанные нами ранее cut off для IgG1 (46,84%) и IgG3 (42,8%) антител у больных корью [8] позволили разделить группу 3 на отвечающих преимущественно по первичному (31 человек) (подгруппа 3а), или по вторичному типу (30 человек) (подгруппа 3б), иммунного ответа (рис. 3). После такого разделения avidность в подгруппе 3а составила 60 (54–67)%, а в подгруппе 3б — 66 (60–74)%, однако эти различия оказались не значимыми. Дополнительное исследование анамнеза заболевания людей, отнесенных в группу 3, показало, что все они имели клиническую картину кори с типичными высыпаниями. При этом 40 человек из 61 были вакцинированы от кори за 1–3 мес. до заболевания.

Обсуждение

Проведенные нами исследования выявили важные закономерности. Ранее нами было показано, что в 2013 г. вторичным типом иммунного ответа реагировали взрослые в группах 18–30 (12,1%), 31–40 (18%) и 41–50 лет (15,2%) [11]. В 2019 г. первичным типом иммунного ответа реагируют только 53,44% заболевших, а вторичный ответ продемонстрировали уже более 40% взрослых больных. Следовательно, почти половина заболевших взрослых была привита в детстве, но утратила в процессе жизни противокоревые антитела. Это означает, что выявленная нами тенденция к утрате поствакцинального иммунитета среди старших школьников и взрослых и вовлечение этих привитых в детстве людей в эпидемический процесс продолжает усугубляться. Подобные результаты были получены Cherry и Zahn при расследовании вспышки кори в США. Так 11% заболевших имели подтвержденную двудозовую вакцинацию, при этом срок от последней вакцинации в среднем был 16,7 лет, а размах — от 6 до 23,6 лет) [12]. Неоднократно поднимался и обсуждался вопрос о необходимости тестирования учеников 10–11 классов на наличие IgG-антител к вирусу кори

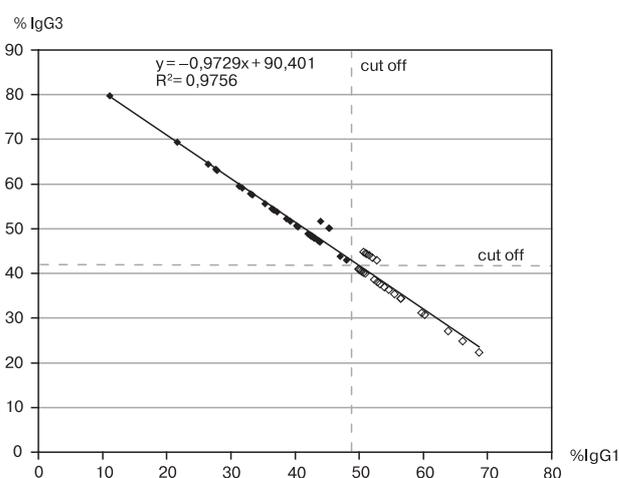


Рисунок 3. Распределение пациентов группы 3 в зависимости от соотношения IgG1 и IgG3 субклассов противокоревых антител

Figure 3. Distribution of group 3 patients based on measles-specific IgG1/IgG3 antibody subclass ratio

Примечание. Черными маркерами обозначены пациенты с преимущественно первичным типом иммунного ответа, белыми маркерами обозначены пациенты с преимущественно вторичным типом иммунного ответа. Пунктирными линиями обозначены cut off для разделения первичного и вторичного типа иммунного ответа.

Note. Black and white markers indicate patients showing predominantly primary and secondary type of immune response, respectively. Dotted lines indicate cut off threshold to separate primary and secondary types of immune response.

и вакцинации серонегативных [4, 11]. Такая стратегия позволила бы исключить из эпидемического процесса значительную часть молодых взрослых, а ведь именно эта группа является молодыми родителями, способными инфицировать своих маленьких, еще не привитых от кори детей. Конечно, утрата долгоживущих плазмочитов, синтезирующих антитела не означает полную утрату противокорревого иммунитета. В-клетки памяти несут после вакцинации уже перестроенные высокоавидные и преимущественно IgG1-рецепторы, однако сами они антител не производят до тех пор, пока не встретят вновь вирус кори. Ответ В-клеток памяти развивается намного быстрее, чем ответ наивных В-клеток, однако не мгновенно, поэтому люди, утратившие антитела заболевают, но отвечают вторичным иммунным ответом (высокий уровень высокоавидных антител).

Хотя группа 3 составила всего 5,6% заболевших, само появление ее весьма настораживает. Несмотря на высокий уровень разделительной модели, основанной на определении соотношения субклассов противокорревых антител, в сыворотках крови группы 3, мы, по-видимому, наблюдаем смешанный тип иммунного ответа. При этом у 40 человек, недавно привитых от кори инфицирование, вероятно, наложилось на процесс формирования поствакцинального иммунитета, тогда как у 21 человека такой смешанный тип ответа возник, очевидно, по другой причине. Такая ситуация может возникнуть, если привитый в детстве человек утратил не только плазмочиты, синтезирующие противокорревые антитела, но и часть В-клеток памяти, способных распознать вирус кори. В этом случае в ответ на повторную встречу с вирусом кори параллельно развиваются 2 процесса: вторичный ответ оставшейся еще части В-клеток памяти и первичный ответ наивных В-клеток, которые постоянно формируются в костном мозге. От того, сколь большая или малая часть В-клеток памяти была утрачена и насколько вовлечены наивные В-клетки в этот ответ на вирус кори зависит, будет ли такой смешанный

ответ развиваться с преобладанием первичного (подгруппа 3а) или вторичного (подгруппа 3б) иммунного ответа. Вероятно, что на этот баланс будет также влиять первичная инфицирующая доза вируса у каждого конкретного пациента.

Причин утраты противокорревого иммунитета у привитых может быть несколько. Так хорошо известны случаи первичных вакцинальных неудач, когда антитела на вирус кори вообще не формируются после вакцинации и даже ревакцинации [1]. Также известны случаи вторичных вакцинальных неудач, когда появившиеся противокорревые антитела быстро исчезают из крови. На уровень противокорревых антител, формирующихся после вакцинации, могут оказывать влияние полиморфизм HLA, которые отвечают за распознавание Т-хелперами антигенов вируса кори [16], различия в экспрессии рецепторов, которые вирус кори использует для прикрепления к клетке [13], полиморфизмы в некоторых молекулах иммунного ответа [15]. Также состояние иммунной системы на момент вакцинации влияет на результат прививки: показано, что уровень некоторых параметров иммунной системы оказывает как позитивное, так и негативное влияние на уровень противокорревых антител после вакцинации [23].

Таким образом, в результате проведенного исследования удалось показать, что выявленная нами ранее тенденция к утрате поствакцинального иммунитета среди старших школьников и молодых взрослых и вовлечение этих привитых в детстве людей в эпидемический процесс продолжает усугубляться. Пик заболеваемости корью приходится на возраст 18–40 лет, кроме того, что это наиболее активная и подвижная группа населения, это также молодые родители, которые могут инфицировать своих еще не привитых детей, поэтому крайне важно наладить тестирование на наличие противокорревого иммунитета школьников 10–11 классов и вакцинацию серонегативных. Это поможет действительно взять под контроль заболеваемость корью и элиминировать ее в дальнейшем.

Список литературы/References

1. Ерещенко А.А. Лабораторный мониторинг эффективности поствакцинального противокорревого иммунного ответа // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 3. С. 563–568. [Ereshchenko A.A. Laboratory monitoring of postvaccination measles immunity. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, vol. 22, no. 3, pp. 563–568. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-LMO-1876
2. Жужжасарова А.А., Баешева Д.А., Турдалина Б.Р., Сейдуллаева А.Ж., Алтынбекова А.В., Мынжанова А., Кушугулова А.Р. Показатель вакцинального статуса и заболеваемости корью в республике Казахстан // Наука и здравоохранение. 2021. Т. 23, № 4. С. 155–162. [Zhuzhasarova A.A., Baesheva D.A., Turdalina B.R., Seidullayeva A.Zh., Altynbekova A.V., Mynzhanova A., Kushugulova A.R. The indicator of the vaccination status and the incidence of measles in the Republic of Kazakhstan. *Nauka i zdravookhranenie = Science and Healthcare*, 2021, vol. 23, no. 4, pp. 155–162. (In Russ.)] doi: 10.34689/SH.2021.23.4.017
3. Костинов М.П., Журавлев П.И., Локтионова М.Н., Шмицько А.Д., Полищук В.Б., Татаринчик А.А., Смирнова О.А., Фурсов И.С. Сопоставление напряженности гуморального иммунитета к кори с заболеваемостью в различных возрастных группах из числа медицинских работников г. Москвы // Вопросы вирусологии. 2022. Т. 67, № 1. С. 27–36.

- [Kostinov M.P., Zhuravlev P.I., Loktionova M.N., Shmitko A.D., Polishchuk V.B., Tatarinchik A.A., Smirnova O.A., Fursov I.S. Comparison of measles incidence in different age groups with the intensity of specific humoral immunity in healthcare workers in Moscow. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2022, vol. 67, no. 1, pp. 27–36. (In Russ.) doi: 10.36233/0507-4088-85
4. Костинов М.П., Шмитко А.Д., Соловьева И.Л., Сависко А.А., Полищук В.Б., Рыжова А.А., Черданцев А.П. Необходима ли третья доза вакцины против кори — взгляд иммунолога // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. № 5. С. 88–94. [Kostinov M.P., Shmitko A.D., Solovieva I.L., Savisko A.A., Polishchuk V.B., Ryzhov A.A., Cherdantsev A.P. Is a third dose of measles vaccine necessary — an immunologist's view. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2016, no. 5, pp. 88–94. (In Russ.)]
 5. 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
 6. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Косырева М.А., Ильина Н.О., Шамшева О.В., Гетманова Е.Н., Егорова Н.Ю., Корсунский А.А., Галеева Е.В., Гужавина А.А. Характеристика кори у детей в период подъема заболеваемости в 2019 году // Детские инфекции. 2022. Т. 21, № 4. С. 27–31. [Molochkova O.V., Kovalev O.B., Kosyreva M.A., Ilyina N.O., Shamsheva O.V., Getmanova E.N., Egorova N.Yu., Korsunsky A.A., Galeeva E.V., Guzhavina A.A. Characteristics of measles in children during the rise of morbidity in 2019. *Detskie infekcii = Children's Infections*, 2022, vol. 21, no. 4, pp. 27–31. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-4-27-31
 7. Топтыгина А.П. Общие закономерности формирования и поддержания специфического гуморального иммунного ответа на примере ответа на вирусы кори и краснухи // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 1. С. 7–14. [Toptygina A.P. Common mechanisms of specific humoral immune response' shaping and sustaining by the example of immune response to measles and rubella viruses. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, vol. 4, no. 1, pp. 7–14. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2014-1-7-14
 8. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А. Динамика синтеза и циркуляции субклассов специфических IgG при иммунном ответе на вакцину против кори, краснухи и эпидемического паротита // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13 (21), № 1. С. 78–85. [Toptygina A.P., Mamaeva T.A. Dynamics of synthesis and circulation of subclasses specific IgG in the immune response to the vaccine against measles, rubella, mumps. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, vol. 13 (21), no. 1, pp. 78–85. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210005024-1
 9. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А., Алешкин В.А. Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 3. С. 243–250. [Toptygina A.P., Mamaeva T.A., Alioshkin V.A. Peculiarities of specific humoral measles immune response. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 243–250. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2013-3-243-250
 10. Топтыгина А.П., Пухальский А.Л., Мамаева Т.А., Алешкин В.А. Спектр субклассов противокоревых иммуноглобулинов G у лиц, перенесших корь // Бюллетень экспериментальной биологии. 2004. Т. 137, № 3. С. 293–295. [Toptygina A.P., Mamaeva T.A., Alioshkin V.A., Pukhalskii A.L. Spectrum of anti-measles immunoglobulin G subclasses in convalescents after measles. *Byulleten' eksperimental'noi biologii = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2004, vol. 137, no. 3, pp. 259–261. (In Russ.)] doi: 10.1023/B:BEVM.0000031564.27747.b4
 11. 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
 12. 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. doi: 10.1093/cid/ciy286
 13. Clifford H.D., Richmond P., Khoo S.K., Zhang G., Yerkovich S.T., le Souëf P.N., Hayden C.M. SLAM and DC-SIGN measles receptor polymorphisms and their impact on antibody and cytokine responses to measles vaccine. *Vaccine*, 2011, vol. 29, no. 33, pp. 5407–5413. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.068
 14. Doll M.K., Correia J.W. Revisiting the 2014–15 Disneyland measles outbreak and its influence on pediatric vaccinations. *Hum. Vacc. Immunotherap.*, 2021, vol. 17, no. 11, pp. 4210–4215. doi: 10.1080/21645515.2021.1972707
 15. Haralambieva I.H., Kennedy R.B., Ovsyannikova I.G., Whitaker J.A., Poland G.A. Variability in humoral immunity to measles vaccine: new developments. *Trends Mol. Med.*, 2015, vol. 21, no. 12, pp. 789–801. doi: 10.1016/j.molmed.2015.10.005
 16. Haralambieva I.H., Ovsyannikova I.G., Pankratz V.S., Kennedy R.B., Jacobson R.M., Poland G.A. The genetic basis for inter-individual immune response variation to measles vaccine: new understanding and new vaccine approaches. *Expert. Rev. Vaccines*, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 57–70. doi: 10.1586/erv.12.134
 17. Martin E.K., Shearer M.P., Trotochaud M., Nuzzo J.B. Outbreak response operations during the US measles epidemic, 2017–19. *BMC Public Health.*, 2021, vol. 21, no. 1: 620. doi: 10.1186/s12889-021-10652-9
 18. Nomhwange T., Abede M., Baptiste A.E.J., Musa A., Yusuf A., Yusuf M., Wagai J., Shettima A., Meleh S., Banda R., Braka F., Luce R., Masresha B. Measles outbreak response immunization during the COVID-19 pandemic: lessons from Borno State, Nigeria. *Pan Afr. Med. J.*, 2022, vol. 41: 104. doi: 10.11604/pamj.2022.41.104.28162
 19. Orenstein W.A., Strebel P.M., Papania M., Sutter R.W., Bellini W.J., Cochi S.L. Measles eradication: is it in our future? *Am. J. Public Health.*, 2000, vol. 90, pp. 1521–1525. doi: 10.2105/ajph.90.10.1521
 20. Patel M., Lee A.D., Redd S.B., Clemmons N.S., McNall R.J., Cohn A.C., Gastañaduy P.A. Increase in measles cases — United States, January 1 — April 26, 2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2019, vol. 68, no. 17, pp. 402–404. doi: 10.15585/mmwr.mm6817e1

21. Phadke V.K., Bednarczyk R.A., Salmon D.A., Omer S.B. Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States: a review of measles and pertussis. *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 11, pp. 1149–1158. doi: 10.1001/jama.2016.1353
22. Pike J., Leidner A.J., Gastañaduy P.A. A review of measles outbreak cost estimates from the United States in the postelimination era (2004–2017): estimates by perspective and cost type. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 6, pp. 1568–1576. doi: 10.1093/cid/ciaa070
23. Topygina A.P., Grebennikov D., Bocharov G. Prediction of specific antibody- and cell-mediated responses using baseline immune status parameters of individuals received measles-mumps-rubella vaccine. *Viruses*, 2023, vol. 15, no. 2: 524. doi: 10.3390/v15020524

Авторы:

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

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

Authors:

Topygina A.P., DSc (Medicine), Head Researcher, Head of the Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation; Professor, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

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

Поступила в редакцию 15.06.2023
Принята к печати 28.08.2023

Received 15.06.2023
Accepted 28.08.2023