

ОЦЕНКА ВОЗРАСТНОЙ СТРУКТУРЫ БОЛЬНЫХ КОРЬЮ С ПЕРВИЧНЫМ И ВТОРИЧНЫМ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ ЗА ПЕРИОД 2010–2016 гг. В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Т.А. Мамаева¹, Н.В. Железнова², М.А. Бичурина², М.А. Наумова¹,
М.В. Говорукина³, А.П. Топтыгина¹

¹ ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Материалом исследования служили сыворотки крови 5539 лиц в возрасте < 1–60 лет с клинически и лабораторно подтвержденной коревой инфекцией за 2010–2016 гг. Для всех больных корью определен тип иммунного ответа: первичный или вторичный. В исследование включены: дети < 1–14 лет (2381), подростки 15–17 лет (189) и взрослые 18–60 лет (2969). Тестирование сывороток на IgM проводилось с помощью тест-систем «ВектоКорь IgM» (Россия); определение концентрации и степени авидности IgG — «Anti-Measles Viruses ELISA/IgG» и «Avidity: Anti-Measles Viruses ELISA/IgG» (Euroimmun, Германия). В основу интерпретации первичного иммунного ответа положено наличие в сыворотке специфических IgM и низкоавидных IgG. Вторичный иммунный ответ — положительный результат IgM и высокоавидные IgG в концентрации $\geq 5,0$ МЕ/мл. Результаты исследования показали, что заболеваемость корью в 2010–2016 гг. поддерживалась детьми 1–2 лет — 39,9% от общего числа заболевших корью детей < 1–14 лет, а также взрослыми 18–40 лет — 80,1% от общего числа больных 15–60 лет. В сыворотках крови 5539 больных в 15,0% случаях IgG выявлены в диапазоне 8,5–45,0 МЕ/мл ($21,4 \pm 0,36$) и имели высокую степень авидности от 80 до 100% ($92,5 \pm 0,2$). В остальных 85,0% случаев IgG были низкоавидными (< 30%) с концентрацией 0,2–3,46 МЕ/мл ($1,73 \pm 0,03$). Анализ результатов показал, что у всех детей в возрасте до 14 лет формировался первичный иммунный ответ. Больных в возрасте 15–60 лет с первичным иммунным ответом, заболевание у которых можно было предотвратить вакцинацией, было 73,7%; лиц с «вакцинными неудачами» — 26,3%. Процент больных с «вакцинными неудачами» в годы относительного эпидемиологического благополучия — 2010 г. (0,09 на 100 тыс. населения) и 2016 г. (0,12 на 100 тыс. населения) составлял 35,3 и 18,2% соответственно, превышая 9,9% ($p < 0,001$) — показатель периода высокой заболеваемости в 2014 г. (3,24 на 100 тыс. населения). Полученные результаты свидетельствуют о циркуляции вируса кори среди лиц с «вакцинными неудачами», что может являться потенциалом распространения и заражения незащищенных групп населения и причиной возникновения вспышек кори в период эпидемиологического благополучия.

Ключевые слова: корь, заболеваемость корью, возрастная структура, специфические антитела класса IgM, специфические антитела класса IgG, низкоавидные антитела, высокоавидные антитела, первичный иммунный ответ, вторичный иммунный ответ.

Адрес для переписки:

Мамаева Тамара Алексеевна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (495) 452-28-26 (служебн.); 8 903 558-10-70 (моб.).
E-mail: 4522826@bk.ru

Contacts:

Tamara A. Mamaeva
125212, Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str., 10,
G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology
and Microbiology.
Phone: +7 (495) 452-28-26 (office); +7 903 558-10-70 (mobile).
E-mail: 4522826@bk.ru

Библиографическое описание:

Мамаева Т.А., Железнова Н.В., Бичурина М.А., Наумова М.А.,
Говорукина М.В., Топтыгина А.П. Оценка возрастной структуры больных
корью с первичным и вторичным иммунным ответом за период
2010–2016 гг. в Российской Федерации // Инфекция и иммунитет. 2020.
Т. 10, № 4. С. 717–728. doi: 10.15789/2220-7619-EOA-1407

Citation:

Mamaeva T.A., Zheleznova N.V., Bichurina M.A., Naumova M.A.,
Govorukhina M.V., Toptygina A.P. Evaluation of age-related distribution
of measles cases with primary and secondary immune response in Russian
Federation, 2010–2016 // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 717–728. doi: 10.15789/2220-
7619-EOA-1407

EVALUATION OF AGE-RELATED DISTRIBUTION OF MEASLES CASES WITH PRIMARY AND SECONDARY IMMUNE RESPONSE IN RUSSIAN FEDERATION, 2010–2016

Mamaeva T.A.^a, Zheleznova N.V.^b, Bichurina M.A.^b, Naumova M.A.^a, Govorukhina M.V.^c, Toptygina A.P.^a

^a *Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

^b *St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation*

^c *Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russian Federation*

Abstract. In 2010–2016, blood serum samples were examined from 5539 patients, aged < 1–60 years, with clinically and laboratory confirmed measles. Primary or secondary type of immune response was determined for all measles cases. Studies were performed with children aged < 1–14 years (2381), adolescents, 15–17 years old (189), and adults aged 18–60 years (2969). Serum measles-specific IgM antibodies were measured by “VektoKor’ IgM” ELISA test system (Russia), concentration and avidity of specific IgG — by using “Anti-Measles Viruses ELISA/IgG” and “Avidity: Anti-Measles Viruses ELISA/IgG” (Euroimmun, Germany). Primary immune response was identified based on the presence of serum measles-specific low avidity IgM and IgG antibodies, whereas secondary immune response was characterized by detecting high avidity IgM and IgG antibodies at concentration of ≥ 5.0 IU/ml. Analyzing measles-specific IgM antibodies in 2010–2016 demonstrated that measles morbidity was mainly due to children, aged 1–2 years reaching up to 39.9% of the total number of children with measles aged < 1–14 years as well as adults aged 18–40 years old comprising as high as 80.1% total number of patients aged 15–60 years. Serum measles-specific IgG testing showed that in 15.0% of cases they were detected at concentration of ≥ 5.0 IU/ml. Further serum dilution resulted in finding IgG titer ranging within 8.5–45.0 IU/ml (21.4 ± 0.36) and high avidity antibodies in 80–100% (92.5 ± 0.2) cases. The remaining 85.0% cases found low avidity measles-specific IgG antibodies (< 30%) at concentration of 0.2–3.46 IU/ml (1.73 ± 0.03). An age-related analysis of our data demonstrated that all children under 14 with laboratory-confirmed measles developed primary immune response. Moreover, in 73.7% of measles patients aged 15–60 with primary immune response measles might be prevented by timely vaccination, whereas persons with “vaccine failure” comprised 26.3%. In 2010 (0.09 per 100,000 subjects) and 2016 (0.12 per 100,000 subjects), frequency of patients with “vaccine failure” during relative epidemic well-being was 35.3% and 18.2%, respectively, exceeding 9.9% ($p < 0.001$) serving as a hallmark 2014 high measles incidence rate (3.24 per 100,000 subjects). The data obtained indicate that measles virus circulate among people with “vaccine failure,” which may account for potential to spread and infect unprotected population cohorts as well as cause measles outbreaks during periods of epidemic well-being.

Key words: measles, measles incidence rate, age-related distribution, specific IgM antibodies, specific IgG antibodies, low avidity, high avidity, primary immune response, secondary immune response.

Введение

История создания вакцины против кори берет свое начало с 1954 г., когда впервые был выделен вирус кори [23]. Введение противокоревой вакцинации по всему миру (1963–1968 гг.) — одно из самых успешных мероприятий здравоохранения современности. Только с 2000 г. было предотвращено более 21 млн случаев смерти от кори во всем мире [49, 54]. Государства — члены Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 10 лет назад приняли резолюцию об элиминации кори и краснухи. Однако до сих пор только 21 из 53 стран достигла этой цели [29]. Несмотря на то что в 2018 г. некоторые страны, например Австрия и Швейцария, приобрели статус стран, где корь элиминирована, в том же году потеряли этот статус такие государства, как Великобритания, Бразилия, Греция, Венесуэла, Чехия, Албания. На грани потери этого статуса находятся и США [54]. В сентябре 2019 г. ВОЗ объявила о принятии первого в истории Плана стратегического реагирования (ПСР) с чрезвычайными мерами по выяснению причин появления вспышек и активизации мер борьбы с коревой инфекцией в каждой стране. Принятие

стратегического плана в значительной степени было обусловлено тем, что, несмотря на документально подтвержденный высокий уровень охвата плановой иммунизацией, регистрируется рекордное число больных корью [35].

Для достижения элиминации кори рекомендуемый популяционный иммунитет, с учетом получения 2 доз вакцины, должен составлять 95% и выше. Эта цель была подтверждена в работе Funk S. и соавт. совместно с ВОЗ и CDC (Атланта, США) при анализе результатов сравнительных серологических исследований популяционного иммунитета и случаев заболевания корью в 17 странах [24]. Значимость выявленных постинфекционных коревых антител и их защитная роль были автоматически перенесены на показатели гуморального поствакцинального иммунитета. Возможность такого переноса обусловлена тем, что была выявлена прямая корреляционная связь между наличием специфических антител и защитой от коревой инфекции [11, 17]. В пользу использования коревых вакцин свидетельствуют и особенности формирования поствакцинального иммунитета, сопровождающегося краткосрочной иммуносупрессией, тогда как становление постинфекционного иммунитета характеризуется долгосроч-

ным иммунодепрессивным эффектом, оказывающим более длительное (в течение 2–3 лет) влияние на устойчивость организма к другим инфекционным заболеваниям [19, 26, 38, 39].

Важно признать, что каждая страна самостоятельно, с учетом своих материально-технических, финансовых и лабораторных ресурсов, определяет необходимость проведения серологических исследований по выявлению и подтверждению случаев кори [34, 53]. До последнего времени для широкомасштабных диагностических исследований ВОЗ было рекомендовано определение одного специфического маркера к вирусу кори — IgM [33] — и использование ИФА, так как этот метод считается более доступным и его возможности не ограничиваются периодом вирусемии [4, 29, 34, 46, 53]. В условиях подъема заболеваемости и вовлечения в эпидемический процесс лиц, в анамнезе которых зарегистрирована коревая вакцинация или чей вакцинный статус был неизвестен [3, 13, 14, 16, 18, 22, 27, 28, 32, 41, 43, 44, 47, 48, 51, 55], эта рекомендация была пересмотрена. Новое руководство ВОЗ по лабораторной диагностике кори указывает на целесообразность проведения комплексных лабораторных исследований с применением тестов для определения не только IgM, но и количественных и качественных (степень avidности) показателей IgG, позволяющих дифференцировать первичный и вторичный иммунный ответ [34, 53].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось определение возрастной структуры больных корью с первичным и вторичным иммунным ответом за 2010–2016 гг. в Российской Федерации.

Для этого было необходимо решить следующие задачи:

- оценить заболеваемость корью обследуемых лиц разного возраста в период наблюдения (2010–2016);
- провести подтверждающее тестирование сывороток больных с клинически и лабораторно подтвержденной корью на IgM;
- определить концентрацию и степень avidности специфических IgG в сыворотках крови больных;
- сопоставить полученные лабораторные данные с показателями заболеваемости корью в целом по стране за 2010–2016 гг.

Материалы и методы

Материалом исследования явились 5539 сывороток, полученных за 2010–2016 гг. от больных корью лиц в возрасте от < 1 года до 60 лет, с выявленным положительным результатом по IgM на 4–7 день после появления сыпи. Наличие IgM-антител было определено мето-

дом ИФА с помощью тест-систем «ВектоКорь IgM» в лабораториях 10 региональных центров (РЦ) России, входящих в лабораторную сеть ВОЗ и стран СНГ по диагностике кори и краснухи [5, 9].

В настоящее исследование были включены:

- дети в возрасте от < 1 года до 14 лет — 2381 пациент, из них возрастную группу < 1 года составили 559, 1–2 года — 951, 3–6 лет — 511 и 7–14 лет — 360 больных;
- подростки в возрасте 15–17 лет — 189 больных;
- взрослые в возрасте 18–60 лет — 2969 пациентов, из которых возрастную группу 18–30 лет составили 1513, 31–40 лет — 1018, 41–50 лет — 341 и 51–60 лет — 97 больных.

Подтверждающее тестирование сывороток на IgM, определение концентрации и степени avidности специфических IgG проводилось на базе референс-лаборатории ЕРБ ВОЗ, МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (Москва).

Специфическую активность противокоревых антител класса IgM в образцах сывороток определяли методом ИФА по величине оптической плотности (ОП) в о.е. с использованием тест-системы «ВектоКорь IgM» (АО «Вектор-Бест», Россия) «capture» варианта, согласно нормативно-технической документации на тест-систему с учетом пороговой величины — ОПпор. = (K⁻ср.+0,2).

Оценку специфической активности образцов сыворотки по IgG выражали количественно в международных единицах (МЕ/мл) согласно нормативно-технической документации на используемую тест-систему «Anti-Measles Viruses ELISA/IgG» «indirect» формата (Euroimmun, Германия). При содержании антител в сыворотке $\geq 0,275$ МЕ/мл результат расценивался как положительный; результат < 0,2 МЕ/мл — отрицательный. При высоких показателях ОП IgG, превышающих значение встроенного в тест-систему положительного контроля (K⁺ = 5 МЕ/мл), использовали способ двукратного шага разведений образцов согласно инструкции на тест-систему.

Степень avidности IgG определяли с использованием тест-системы «Avidity:Anti-Measles Viruses ELISA/IgG» (Euroimmun, Германия) «indirect» формата с сорбированным коревым антигеном; показатель низкой степени avidности — менее 40%, для высокой степени avidности — более 60%. Во избежание ложных результатов при определении степени avidности IgG исследования проводили в одном диапазоне значений ОП (0,2–0,8 о.е.).

Анализ полученных данных проводили без учета вакцинного статуса больных из-за отсутствия у большинства пациентов (67,0%) такой информации.

В основу интерпретации первичного иммунного ответа было положено наличие специфических IgM и низкоавидных IgG в сыворотках больных на 4–7 день после сыпи; вторичный иммунный ответ считался подтвержденным при положительном результате IgM и наличии высокоавидных IgG — $\geq 5,0$ МЕ/мл [2, 11, 28, 37, 43, 44, 50].

Определение достоверности различий между показателями проводили методом Стьюдента и Фишера [1].

Результаты

Согласно данным [7], заболеваемость корью за 2010–2016 гг. представляла собой кривую, начальная точка которой (2010 г.) характеризовала фазу элиминации инфекции с показателем менее 0,1 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Однако в 2011 г. начался подъем заболеваемости (0,58 на 100 тыс. населения), который перерос в период высокой заболеваемости в последующие три года — 2012, 2013 и 2014, с показателями 1,5; 1,65; 3,24 на 100 тыс. населения соответственно. После трехлетнего периода высокой заболеваемости в 2015 г. число случаев кори начало снижаться, и в 2016 г. показатель составил 0,12 на 100 тыс. населения.

Анализ по возрастной заболеваемости 5539 лабораторно подтвержденных случаев кори в 2010–2016 гг. показал, что доля заболевших детей в возрасте от < 1 года до 14 лет составила 43,0% (2381/5539), подростков 15–17 лет — 3,4% (189/5539), а больных корью в возрасте 18–60 лет — 53,6% (2969/5539), при этом большая часть из них — 85,2% (2531/2969) — была представлена лицами возрастных групп 18–30 и 31–40 лет (рис. 2).

Минимальный процент случаев кори за весь период наблюдения был в 2 возрастных группах: подростки 15–17 лет и лица старше 50 лет — 3,4 и 1,7% соответственно.

Предварительный анализ заболеваемости больных разного возраста в годы высокой заболеваемости (2012, 2013, 2014) позволил объединить больных за этот период и провести сравнительный по возрастной анализ, используя обобщенные данные.

Основным критерием объединения данных, помимо высокой заболеваемости, явился практически одинаковый процент лиц вовлеченных в эпидемический процесс всех возрастных групп в эти годы, который колебался от 72,0 до 78,0% и в среднем составил $(74,7 \pm 0,06)\%$.

При анализе заболеваемости детей по годам установлено, что пациентов до 1 года в 2010 г. было 73,8% (31/42). Доля детей этой возрастной группы постепенно снизилась до 10,9% (11/101) в 2016 г. (рис. 3).

Процент больных детей возрастной группы 1–2 года с 7,1% (3/42) в 2010 г. увеличился до 41,4% (106/256) в 2011 г. ($p < 0,001$). И далее, на протяжении всего срока наблюдения (2012–2016 гг.), доля заболевших этой возрастной группы практически не менялась $(42,2 \pm 0,07)\%$.

Пациентов возрастной группы 3–6 лет, у которых была подтверждена коревая инфекция, было 21,5% от общего числа больных корью детей в 2010–2016 гг. Доля заболевших этой возрастной группы по годам, за исключением 2010 г., когда корь была зарегистрирована только в одном случае, увеличивалась постепенно с 19,5% в 2011 г. до 32,6% в 2016 г. и в среднем составила $(25,4 \pm 0,13)\%$ ($p = 0,009$).

За весь период наблюдения больных корью детей в возрастной группе 7–14 лет было 15,1%. Участие заболевших этой возрастной группы в заболеваемости по годам было практически одинаковым $(17,2 \pm 0,03)\%$, за исключением 2011 г., когда этот показатель составил 4,3%.

Среди больных возрастной группы 15–60 лет доля подростков 15–17 лет составила 6,0%; в среднем по годам — $(5,2 \pm 0,03)\%$ (рис. 4).

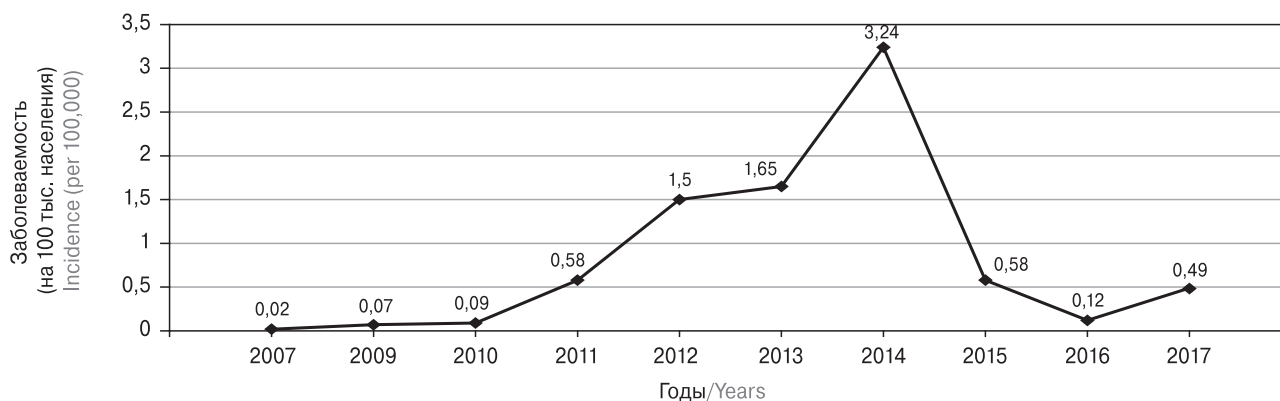


Рисунок 1. Заболеваемость корью в России

Figure 1. Measles incidence in Russia

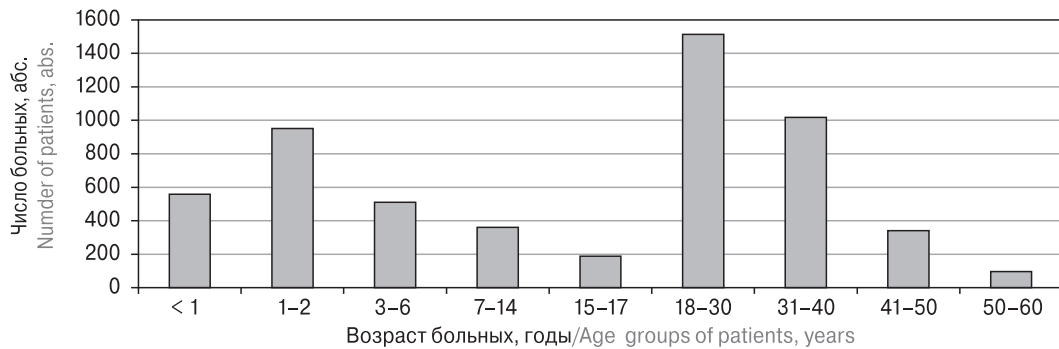


Рисунок 2. Возрастная структура больных корью в 2010–2016 гг.

Figure 2. Age-related distribution of measles patients, 2010–2016

На протяжении всего периода наблюдения основную массу больных составляли лица 18–40 лет: от 93,3% в 2010 г. до 75,4% в 2016 г.; в среднем за эти годы показатель заболеваемости составил $(82,0 \pm 0,18)\%$. Увеличение доли заболевших корью в возрастной группе 41–50 лет было постепенным: с 3,3% (2/60) в 2010 г. до статистически значимого показателя — 15,9% (11/69) в 2016 г. ($p = 0,018$).

Больных в возрасте 51–60 лет в 2010 г. выявлено не было. Процент пациентов в этой возрастной группе в 2011 г. составил 1,1% и далее варьировался на уровне 3,0–4,3% с 2012 по 2016 гг.

Таким образом, на протяжении всего периода наблюдения заболеваемость корью, в основном, поддерживалась:

- детьми 1–2 лет, процент которых составил 39,9 от общего числа заболевших детей в возрасте до 14 лет (951/2381);
- взрослыми 18–40 лет, доля которых составила 80,1% от общего числа заболевших подростков и взрослых 15–60 лет (2531/3158).

Низкий процент выявления больных корью среди пациентов 51–60 лет — 3,1% (97/3158) — связан, вероятно, с наличием в популяции лиц с постинфекционным иммунитетом [9].

Сравнение данных подтверждающего тестирования сывороток на IgM, полученных на базе референс-лаборатории ЕРБ ВОЗ, МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (Москва), и результатов первичного тестирования в лабораториях региональных центров по надзору за корью и краснухой показало сопоставимые результаты ($R = 0,94$).

При тестировании 5539 сывороток больных корью для определения количественного содержания IgG было установлено, что 15,0% сывороток содержали коревые IgG в концентрации $\geq 5,0$ МЕ/мл. При дополнительном разведении таких сывороток 1:400 (согласно инструкции на тест-систему) показатели специфических антител находились в диапазоне 8,5–45,0 МЕ/мл ($21,4 \pm 0,36$). Выявленные в высокой концентрации IgG имели высокую степень авидности:

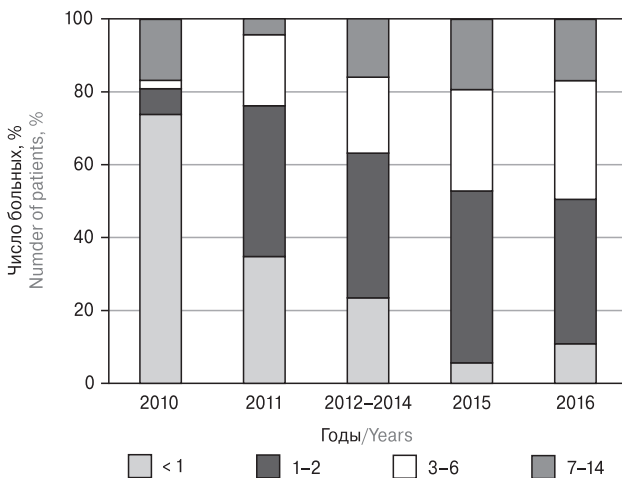


Рисунок 3. Структура больных корью детей < 1 года — 14 лет в 2010–2016 гг.

Figure 3. Age-groups distribution of children with measles < 1–14 years, 2010–2016

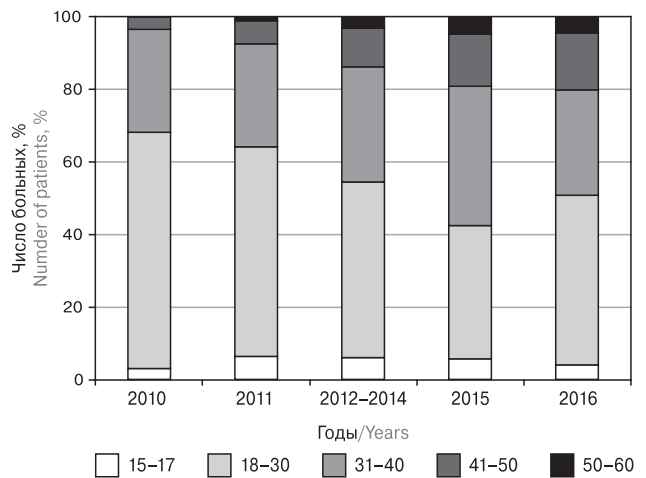


Рисунок 4. Структура больных корью 15–60 лет в 2010–2016 гг.

Figure 4. Age-groups distribution of measles patients aged 15–60 years, 2010–2016

80–100% ($92,5 \pm 0,2$). В сыворотках остальных 85,0% пациентов коревые антитела имели низкую степень авидности ($< 30\%$) с показателями концентрации в диапазоне 0,2–3,46 МЕ/мл ($1,73 \pm 0,03$). В связи с этим лабораторные данные 4709 лиц были расценены как показатели первичного иммунного ответа, а результаты лабораторного обследования 830 пациентов как вторичный иммунный ответ у лиц с «вакцинными неудачами» [2, 11, 28, 37, 43, 44, 50] (рис. 5).

Анализ результатов обследования больных корью показал, что у детей до 14 лет формировался первичный иммунный ответ. Больных с вторичным иммунным ответом выявлено не было. Это может свидетельствовать о том, что привитые дети не вовлекаются в эпидемический процесс за счет наличия защитного уровня поствакцинального иммунитета к вирусу кори. Всего больных корью в возрасте 15–60 лет было 3158: из них с первичным иммунным ответом 73,7%, с вторичным — 26,3% (табл.).

Пациенты, ответившие на дикий вирус не только синтезом IgM, но и бустер-эффектом высокоавидных антител G класса, были зарегистрированы среди подростков 15–17 лет — 3,3% и взрослых 18–60 лет — 96,7%. За период наблюдения лидирующую позицию по наличию вторичного иммунного ответа из общего числа лиц с «вакцинными неудачами» занимала возрастная группа 18–30 лет — 47,5%. В возрастных группах 31–40, 41–50 и 51–60 лет больных с вторичным иммунным ответом было 38,1; 9,3 и 1,9% соответственно. Снижение процента больных с первичным иммунным ответом в зависимости от возраста заболевших происходило аналогично: 18–30 лет — 48,1%; 31–40 лет — 30,2%; 41–50 лет — 11,3%; 51–60 лет — 3,5%. Заболеваемость лиц как с первичным, так и с вторичным иммунным ответом снижалась в зависимости от возраста заболевшего, веро-

ятно, за счет взрослого населения с противокоревым постинфекционным иммунитетом в популяции.

Кроме того, результаты обследования подростков и взрослых 15–60 лет в 2010–2016 гг. показали, что подъем заболеваемости был связан не только с количественными показателями антител G класса у больных, но и с расширением возрастного контингента, вовлекаемого в эпидемический процесс (табл.). Так, в 2010 г., когда процент заболевших подростков и взрослых составил 58,8%, практически не было больных в возрастных группах 15–17, 41–50 и 51–60 лет, а заболеваемость обеспечивалась пациентами 18–30 лет — 65,0% и 31–40 лет — 28,4%. При этом больных с «вакцинными неудачами» в 2010 г. среди подростков и взрослых было в 1,5 раза больше, чем лиц с первичным иммунным ответом.

Анализ результатов обследования 5539 больных с первичным и вторичным иммунным ответом на протяжении 2010–2016 гг., в период с разной эпидемической ситуацией, показал, что пациентов с «вакцинными неудачами» в год относительного благополучия (2010), когда заболеваемость составляла 0,09 на 100 тыс. населения, было статистически больше по сравнению с 2014 г. — периодом высокой заболеваемости (3,24 на 100 тыс. населения): 35,3% против 9,9% ($p < 0,001$) (рис. 6).

Та же тенденция, при которой число пациентов с вторичным иммунным ответом статистически больше по сравнению с 2014 г., была и в 2016 г. при показателе заболеваемости 0,12 на 100 тыс. населения: 18,2% против 9,9% ($p = 0,002$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об активном участии в эпидемическом процессе не только больных с первичным иммунным ответом, но и лиц, результатом

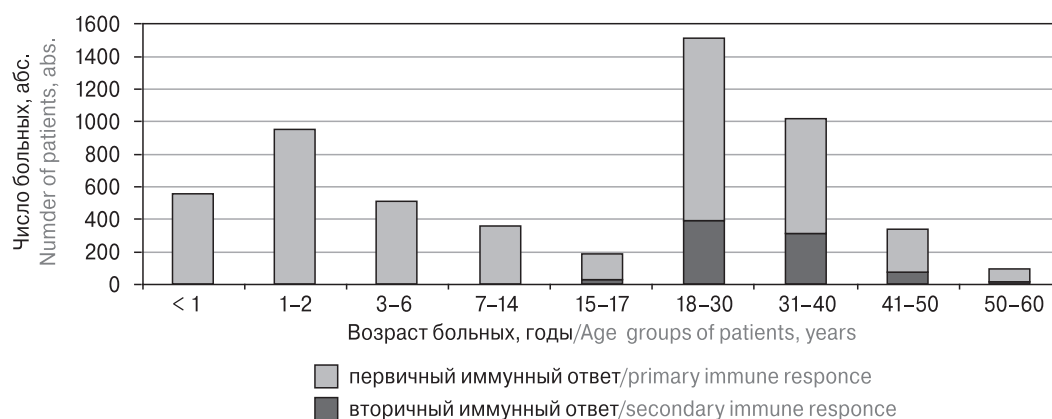


Рисунок 5. Возрастная структура больных корью в 2010–2016 гг. с первичным и вторичным иммунным ответом

Figure 5. Age-related distribution of measles patients, 2010–2016 with primary and secondary immune response

встречи с диким вирусом кори для которых явилось заболевание с вторичным иммунным ответом. Выявление больных с «вакцинными неудачами» в периоды относительного эпидемического благополучия (2010 г., 2016 г.), по сравнению с периодом высокой заболеваемости (2014 г.) в большем проценте, 35,3 и 18,2 против 9,9 соответственно, может свидетельствовать о циркуляции вируса в популяции за счет лиц с вторичным иммунным ответом.

Обсуждение

Противоречивость данных о высоком охвате плановой иммунизацией, с одной стороны, и рекордным числом больных корью на местном уровне, с другой, ставит перед мировым сообществом ряд вопросов, от решения которых зависит выполнение глобальной программы элиминации кори в целом [21, 35]. Свидетельствуют ли случаи кори, возникшие из-за несоблюдения графиков вакцинации и недостаточного количества полученных доз вакцины, о несостоятельности программы иммунизации или причиной этого является несовершенство самой вакцины? Эти и другие вопросы широко обсуждаются в литературе [20, 21, 31, 36, 54]. Одни авторы поднимают вопросы о необходимости смены вакцинного штамма, использовании нескольких генотипов вируса кори для приготовления вакцин нового поколения, введении 3 и более доз вакцинного препарата [31, 36], другие свидетельствуют об отсутствии убедительных данных о неэффективности существующих вакцин, справедливо полагая, что не все потенциальные возможности существующей коревой вакцины используются программами иммунизации [20, 21].

В рамках наших исследований, которые проводились с использованием лабораторных методов на протяжении семилетнего периода (2010–2016), характеризующегося разной эпидемической ситуацией, в сыворотках крови 5539 больных с клинически и лабораторно подтвержденной корью в возрасте от менее 1 года до 60 лет был определен тип иммунного ответа (первичный или вторичный) и проведена по-возрастная оценка полученных данных.

Анализ результатов исследования образцов сывороток крови больных корью в 2010–2016 гг. показал, что процент пациентов с первичным иммунным ответом составил 64,7% (66/102) в 2010 г. (показатель заболеваемости 0,09 на 100 тыс. населения), 90,1% (1144/1270) в 2014 г. (показатель заболеваемости 3,24 на 100 тыс. населения) и 81,8% (139/170) в 2016 г. (рис. 6). Для классификации случаев кори была применена модифицированная методика, предложенная Patel М.К. и соавт. [42], которую авторы

Таблица. Структура больных корью 15–60 лет с первичным и вторичным иммунным ответом

Table. Age-related structure of measles patients 15–60 years old with primary and secondary immune response

| Год Year | Всего больных Total number of patients | 15–17 | | 18–30 | | 31–40 | | 41–50 | | 51–60 | |
|-------------|---|-------|-----|-------|------|-------|------|-------|------|-------|-----|
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 2010 | 60 | 2 | 3,3 | 15 | 25,0 | 7 | 11,7 | 10 | 16,7 | 2 | 3,3 |
| 2011 | 273 | 18 | 6,6 | 110 | 40,3 | 46 | 16,8 | 32 | 11,7 | 7 | 2,6 |
| 2012 | 649 | 43 | 6,6 | 202 | 31,1 | 114 | 17,6 | 96 | 14,8 | 25 | 3,8 |
| 2013 | 934 | 39 | 4,2 | 382 | 40,9 | 220 | 23,6 | 63 | 6,7 | 16 | 1,7 |
| 2014 | 780 | 36 | 4,6 | 287 | 36,8 | 210 | 26,9 | 49 | 6,3 | 12 | 1,5 |
| 2015 | 393 | 21 | 5,3 | 112 | 28,5 | 94 | 23,9 | 57 | 14,5 | 14 | 3,6 |
| 2016 | 69 | 3 | 4,3 | 11 | 16,0 | 11 | 16,0 | 9 | 13,0 | 1 | 1,5 |
| Всего | 3158 | 162 | 5,1 | 1119 | 35,4 | 702 | 22,2 | 316 | 10,0 | 77 | 2,4 |

Примечания: * — первичный иммунный ответ; ** — вторичный иммунный ответ; абс. — абсолютное количество больных с первичным и вторичным иммунным ответом; % — процент от общего числа обследованных каждого года.

Note: * — primary immune response; ** — secondary immune response; abs. — absolute number of patients with primary and secondary immune response; % — percentage in relation to the total number of patients in each year.

использовали при глобальном распределении заболевших корью. Для разделения больных на группы нами были использованы два основных критерия: возраст больного и тип иммунного ответа (первичный или вторичный). Исходя из этого, все больные были разделены на три группы:

- 1 группа — больные, не привитые по возрасту — 559 детей (10,1%) в возрасте до 1 года, заболевание корью у которых протекало по первичному типу иммунного ответа;
- 2 группа — 4150 (74,9%) больных в возрасте 1–60 лет, коревая инфекция у которых сопровождалась первичным иммунным ответом; согласно прививочному календарю и возрасту, эти больные должны были получить одну или две дозы вакцины;
- 3 группа — больные с «вакцинными неудачами» — 830 (15,0%) в возрасте 15–60 лет, которые при заболевании ответили вторичным иммунным ответом, свидетельствующим о повторной встрече организма с вирусом кори. Пациенты этой группы, вероятно, были вакцинированы ранее, однако по причинам первичных или вторичных неудач не выработали достаточного уровня специфической защиты от вируса.

При анализе полученных данных установлено, что 74,9% (4150/5539) случаев кори (группа 2) можно было предотвратить с помощью программы вакцинопрофилактики. При этом на протяжении всех лет наблюдения основную массу заболевших второй группы с первичным ответом составляли больные 18–40 лет (рис. 2, 4). Доля этих больных в среднем оценивалась

в $(82,0 \pm 0,18)\%$, с колебаниями от 93,3% в 2010 г. до 75,4% в 2016 г. Отсутствие противокорьевого иммунитета у лиц этой возрастной группы населения, не только самой мобильной и активной, но и детородной, может способствовать распространению вируса кори, а также высокой заболеваемости детей первого года жизни, которая возникает часто как внутрибольничная инфекция [7, 12]. Пациенты этой возрастной группы (< 1 года) составили 23,5% от числа всех заболевших детей в период наблюдения (559/2381) (рис. 2, 3). Больные с вторичным иммунным ответом (группа 3) в 2010–2016 гг. были выявлены в 15,0% случаев. Из них подростки 15–17 лет составили 3,3%, больные в возрасте 51–60 лет — 1,9%, а пациенты 18–50 лет — 94,8% (рис. 5). При этом доля больных с «вакцинными неудачами» снижалась с возрастом пациентов: с 47,5% (394/830) в возрастной группе 18–30 лет до 9,3% (77/830) среди больных 41–50 лет, что, вероятно, связано с увеличением числа лиц, имеющих защитный уровень постинфекционных специфических антител (рис. 5, табл. 1).

Несмотря на общую малочисленность больных с «вакцинными неудачами» — 15,0%, наибольшее внимание привлекают периоды низкой заболеваемости: 2010 и 2016 гг. с показателями 0,09 и 0,12 на 100 тыс. населения соответственно. Именно в эти годы выявлено наибольшее число пациентов с вторичным иммунным ответом: 35,3 и 18,2% соответственно, по сравнению с 2014 г., при регистрации высокой (3,24 на 100 тыс. населения) заболеваемости корью, когда доля таких больных составила 9,9% (рис. 6). В связи с этим особое внимание

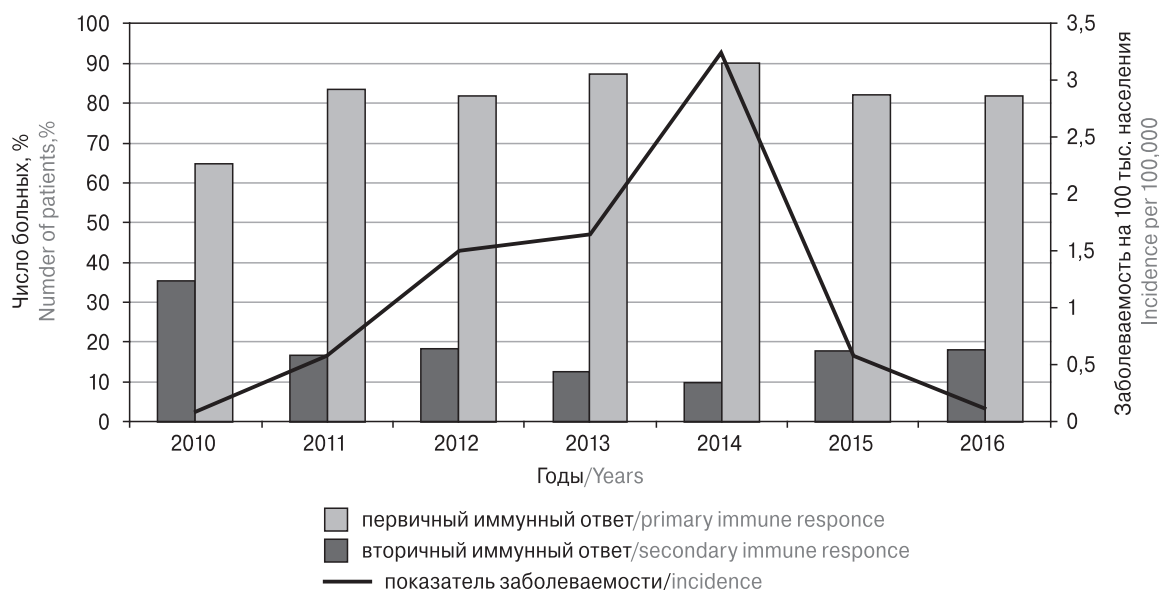


Рисунок 6. Структура больных с первичным и вторичным иммунным ответом по годам от общего числа больных за 2010–2016 гг.

Figure 6. Structure of measles patients with primary and secondary immune response in relation to the total number of patients in 2010–2016

в эти периоды должно быть уделено программе активного поиска случаев коревой инфекции [6]. Клинические проявления заболевания корью у привитых могут быть стертыми и атипичными, и не все пациенты обращаются за медицинской помощью. Это свидетельствует о существовании объективных причин, которые приводят, с одной стороны, к недооценке фактической заболеваемости, а с другой — к распространению инфекции, так как остаются так называемые «лазейки» для циркуляции вируса в популяции за счет больных с вторичным типом иммунного ответа [3, 32, 40].

И хотя значительной движущей силой заболеваемости корью несомненно являются невакцинированные лица, а большое число вакцинированных считаются защищенными людьми, появление симптомов коревой инфекции у части ранее привитых вызывает беспокойство, поскольку они, как и все больные корью, контагиозны для непривитых, число которых увеличивается в связи с существующей антипрививочной кампанией. Во время недавних вспышек кори в отдельных странах по всему миру вторичные сбои были официально зарегистрированы на достаточно значимом уровне. В Японии в 2017 г. во время вспышки кори, вызванной импортированными случаями, 26% случаев были расценены как «вакцинные неудачи» [32]; в Нидерландах «вакцинные неудачи» были задокументированы в 16% [27]; в Микронезии (как стало известно, возможно, из-за проблем «холодовой цепи») было зарегистрировано 40% больных корью с вторичным иммунным ответом [14]. Глобальная классификация случаев кори за период 2013–2017 гг. показала, что 9% заболевших во всем мире получили две дозы вакцины [42]. Вспышки кори наглядно демонстрируют существующие «пробелы» в иммунитете населения и представляют угрозу для элиминации кори в целом. И как показали наши данные, свидетельствующие о вовлечении возрастных групп в возрастающий эпидемический процесс (таб.), а также результаты исследований других авторов [20, 21], вирус кори обладает уникальным потенциалом распространения и заражения недостаточно защищенных групп населения.

Результаты наших исследований, полученные с использованием новых стандартов для лабораторного подтверждения коревой инфекции, предложенных ВОЗ [34, 53], свидетельствуют о наличии «пробелов» в организации программы иммунизации против кори и необходимости принятия мер по ее оптимизации. Тем более что эффективные инструменты для достижения цели элиминации кори — вакцины — доступны. И, несмотря на то что некоторые авторы высказывают мнение о необходимости замены

вакцинового препарата, пока нет убедительных данных о неэффективности вакцины против кори [20, 21]. Следует особое внимание обращать на вовлеченных во вспышку кори «участников», не забывая и о самом вирусе кори, его способности находить ошибки в программе вакцинации. Изучение поствакцинального и постинфекционного иммунитета, защитного уровня специфических антител, а также иммуностимулирующих свойств вируса кори как способа поддержания пожизненного иммунитета, по мнению некоторых авторов, является одной из важных задач на этапе достижения цели элиминации кори [8, 10, 13, 15, 25, 26, 30, 47, 55].

Необходимо также учитывать, что существующие способы и средства для выявления «пробелов» в иммунитете, такие как запись о регулярном охвате иммунизацией, часто неадекватны, а серомониторинг представляет собой чрезвычайно ресурсоемкую процедуру, сложную с точки зрения логистики и интерпретации [20].

Таким образом, совершенствование программы вакцинопрофилактики на основе ретроспективного анализа возрастной структуры вовлеченных в эпидемический процесс лиц, определение типа иммунного ответа и характеристики используемых в указанный период исследования вакцин являются важными составляющими успешного достижения искомой цели элиминации кори в мировом масштабе.

Выводы

1. Установлено, что заболеваемость корью лиц разного возраста (< 1 года — 60 лет) на протяжении всего периода наблюдения (2010–2016 гг.) в основном поддерживалась детьми 1–2 лет — 39,9% от общего числа заболевших корью детей (< 1–14 лет) и взрослыми 18–40 лет — 80,1% от общего числа больных 15–60 лет.
2. Согласно новым стандартам ВОЗ по лабораторному подтверждению кори с помощью тестов для определения IgM, количественных и качественных (степень avidности) показателей IgG, были получены результаты, которые позволили дифференцировать первичный и вторичный иммунный ответ на коревую инфекцию.
3. У всех заболевших детей до 14 лет при встрече с вирусом кори формировался первичный иммунный ответ. Случаев с «вакцинными неудачами» выявлено не было, что свидетельствует об эффективности вакцинации против кори детского населения.
4. Установлено, что у больных корью лиц в возрасте 15–60 лет, заболевание у которых можно было предотвратить своевременной вакцинацией, первичный иммунный ответ был зафиксирован у 73,7%; лиц с «вакцинными неудачами» было — 26,3%: среди подростков 15–17 лет

составил 3,3%, больных в возрасте 51–60 лет — 1,9% и 18–50 лет — 94,8%.

5. Показано, что в 2010 и 2016 гг., периодах с низкой заболеваемостью корью (показатель заболеваемости 0,09 и 0,12 на 100 тыс. населения соответственно), по сравнению с 2014 гг., когда заболеваемость была высокой (3,24 на 100 тыс. населения), больных с вторичным иммунным ответом было больше: 35,3% и 18,2% против 9,9% ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об их активном участии в эпидемическом процессе и передаче вируса восприимчивому контингенту.

Благодарности

Коллектив авторов выражает глубокую благодарность сотрудникам вирусологических лабораторий Московского, Санкт-Петербургского, Нижегородского, Ростовского, Пермского, Новосибирского, Красноярского, Амурского, Приморского и Республики Башкортостан региональных центров по надзору за корью и краснухой в России за помощь в обеспечении материалами для исследований и проведении первичного тестирования клинических образцов.

Список литературы/References

1. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. М.: Медицина, 1962. 182 с. [Ashmarin I.P., Vorobyov A.A. Statistical methods in microbiological studies. Moscow: Medicina, 1962. 182 p. (In Russ.)]
2. 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., Govorukhina M.V., Kalashnikova N.A., Bichurina M.A., Mukomolov S.L. Algorithm for laboratory confirmation and differential diagnosis of measles infection during measles elimination in the Russian Federation. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 55–62. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-55-62 (In Russ.)]
3. Мамаева Т.А., Липская Г.Ю., Наумова М.А., Шульга С.В., Mulders M., Featherstone D.A., Завьялова Л.А., Чернышова Е.В., Замятина Е.П., Кузнецова Н.Н. Особенности лабораторной диагностики кори у больных с разным прививочным анамнезом // Вопросы вирусологии. 2012. № 5. С. 21–26. [Mamaeva T.A., Lipskaya G.Y., Naumova M.A., Shulga S.V., Mulders M., Featherstone D.A., Zavyalova L.A., Chernyshova E.V., Zamyatina E.P., Kuznetsova N.N. Peculiarity of the laboratory diagnostic of the measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated patients. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2012, no. 5, pp. 21–26. (In Russ.)]
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. № 5. С. 43–48. [Mamaeva T.A., Naumova M.A., Zheleznova N.V., Lipskaya G.Y., Mulders M., Featherstone D.A. The estimation of the commercial ELISA test-systems of different format to detect specific IgM and IgG in measles patients' sera. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2013, no. 5, pp. 43–48. (In Russ.)]
5. Мамаева Т.А., Тихонова Н.Т., Наумова М.А., Шульга С.В. Национальная лабораторная сеть Российской Федерации по диагностике кори и ее роль в выполнении программы ВОЗ по ликвидации кори // Здоровье населения и среда обитания. 2007. № 11 (176). С. 4–7. [Mamaeva T.A., Tikhonova N.T., Naumova M.A., Shulga S.V. National laboratory network of the Russian Federation for the diagnosis of measles and its role in the implementation of the WHO program to eliminate measles. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya = Human Health and The Environment Inhabitation*, 2007, no. 11 (176), pp. 4–7. (In Russ.)]
6. Об обследовании больных с экзантемой и лихорадкой в рамках реализации Программы ликвидации кори. Приказ Роспотребнадзора № 33 от 05.02.2010. [Examination of patients with exanthema and fever as part of the measles protection program. Order of Rospotrebnadzor No. 33, 05.02.2010]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/902201050>
7. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Алешкин В.А. Корь в России: проблемы ликвидации. М.: Династия, 2017. 552 с. [Onishchenko G.G., Popova A.Yu., Aleshkin V.A. Measles in Russia: problems of elimination. Moscow: Dinastiya, 2017. 552 p. (In Russ.)]
8. Смердова М.А., Топтыгина А.П., Андреев Ю.Ю., Сенников С.В., Зеткин А.Ю., Клыкова Т.Г., Беляков С.И. Гуморальный и клеточный иммунитет к антигенам вируса кори и краснухи у здоровых людей // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 607–611. [Smerdova M.A., Toptygina A.P., Andreev Y.Y., Sennikova S.V., Zetkin A.Y., Klykova T.G., Belyakov S.I. Humoral and cellular immunity to measles and rubella virus antigens in healthy subjects. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 3–4, pp. 607–611. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-607-611 (In Russ.)]
9. Тихонова Н.Т., Мамаева Т.А., Шульга С.В., Ежлова Е.Б., Лыткина И.Н., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г. Лабораторное обеспечение Программы ликвидации эндемичной кори в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. № 1. С. 36–39. [Tikhonova N.T., Mamaeva T.A., Shul'ga S.V., Ezhlova E.B., Lytkina I.N., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G. Laboratory support of the Program Elimination of endemic measles in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2011, no. 1, pp. 36–39. (In Russ.)]
10. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А., Алешкин В.А. Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори // Инфекция и иммунитет. 2013. № 3. С. 243–250. [Toptygina A.P., Mamaeva T.A., Alyoshkin V.A. Features of the specific humoral immune response against measles virus. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, no. 3, pp. 243–250. doi: 10.15789/2220-7619-2013-3-243-250 (In Russ.)]
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. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-341-348 (In Russ.)]

12. Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Дубовицкая Е.Л., Орлова О.С., Басов А.А., Фролов Р.А. Заболеваемость корью в разных возрастных группах в период элиминации инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. № 3 (94). С. 18–25. [Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Tikhonova N.T., Ezlova E.B., Melnikova A.A., Dubovitskaya E.L., Orlova O.S., Basov A.A., Frolov R.A. Measles cases by age group during the elimination of infection. *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2017, no. 3 (94), pp. 18–25. doi: 10.31.631/2073-3046-2017-16-3-1825 (In Russ.)]
13. Atrasheuskaya A.V., Kulak M.V., Neverov A.A., Rubin S.A., Ignatyev G.M. Measles cases in highly vaccinated population of Novosibirsk, Russia, 2000–2005. *Vaccine*, 2008, vol. 26, pp. 2111–2118. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.02.028
14. Breackwell L., Moturi E., Helgenberger L., Gopalani S.V., Hales G., Lam E., Sharapov U., Larzeller M., Johnson E., Masao C., Setik E., Barrow L., Dolan S., Chen T.H., Patel M., Rota P., Hickman C., Bellini W., Seward J., Wallace G., Papania M. Measles outbreak associated with vaccine failure in adults — Federated States of Micronesia February–August 2014. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2015, vol. 64, pp. 1088–1092.
15. 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 (5), pp. 1036–1042. doi:10.1093/infdis/162.5.1036
16. Cherry J.D., Zahn M. Clinical characteristics of measles in previously vaccinated and unvaccinated patients in California. *Clin. Infect. Dis.*, 2018, vol. 67, pp. 1315–1319. doi: 10.1093/cid/ciy286
17. Christenson B., Botting M. Measles antibody: comparison of long-term vaccination titres, early vaccination titres and naturally acquired immunity to and booster effects on the measles virus. *Vaccine*, 1994, vol. 12, no. 2, pp. 129–133. doi: 10.1016/0264-410X(94)90049-3
18. Davidkin I., Jokinen S., Broman M., Leinkki P., Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-years follow-up. *J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 197 (7), pp. 950–956. doi: 10.1086/528993
19. De Vries R.G., de Swart R.L., Lamouille B., Astier A., Rabourdin-Combe C. Measles immune suppression: functional impairment or numbers game? *PLoS Pathog.*, 2014, vol. 10, no. 12: e1004482. doi: 10.1371/journal.ppat.1004482
20. Durrhem D.N. Measles virus is unforgiving where immunity gaps exist. *J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 216 (10), pp. 1183–1184. doi: 10.1093/infdis/jix452
21. Durrhem D.N., Crowcroft N.S. The price of delaying measles eradication. *The Lancet Public Health*, 2017, vol. 2 (3), pp. e130–e131. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30026-9
22. Eaton L. Measles cases in England and Wales rise sharply in 2008. *BMJ*, 2009, vol. 338, p. b533.
23. Enders J.F., Peebles T.C. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, vol. 86, no. 2, pp. 277–286. doi: 10.3181/00379727-86-21073
24. Funk S., Knapp J.K., Lebo E., Reef S.E., Dabbagh A., Kretsinger K., Jit M., Edmunds W.J., Strebel P.M. Combining serological and contact data to derive target immunity levels for achieving and maintaining measles elimination. *BMC Med.*, 2019, vol. 17, no. 1: 180. doi: 10.1186/s12916-019-1413-7
25. 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
26. Griffin D.E., Lin W.H., Pan C.H. Measles virus, immune control and persistence. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2012, vol. 36, no. 3, pp. 649–662. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00330.x
27. Hahne S.J.M., Nic Lochlainn L.M., van Bugel N.D. Measles outbreak among previously immunized helthcae works, The Netherlands, 2014. *J. Infect. Dis.*, 2016, vol. 214, no. 12, pp. 1980–1986. doi: 10.1093/infdis/jiw480
28. Hickman C.J., Hyde T.B., Sovers S.B., Mercader S., McGrew M., Williams N.J., Beeler J.A., Audet S., Kiehl B., Nandy R., Tamin A., Bellini W.J. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 204, no. 1, pp. 549–558. doi: 10.1093/infdis/jir106
29. Hubschen 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, no. 8, pp. 511–515. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.009
30. Huiss S., Damien B., Schneider F., Muller C.P. Characteristics of asymptomatic secondary immune responses to MeV in late convalescent donors. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997, vol. 109, no. 3, pp. 416–420. doi: 10.1046/j1365-2249.1997.00137.x
31. 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. doi: 10.1007/S10654-019-00569-4
32. Komabayashi K., Seto J., Tanaka S., Suzuki Yu., Ikeda T., Onuki N., Yamada K., Ahiko T., Ishikawa H., Mizuta K. The largest measles outbreak, including 38 modified measles and 22 typical measles cases in its elimination Era in Yamagata, Japan. 2017. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2018, vol. 71, pp. 413–418. doi: 10.7883/yoken.JJID.2018.083
33. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection; 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
34. Manual for the laboratory-based surveillance of measles, rubella, and congenital rubella syndrome; 3rd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2018.
35. Measles in Europe: record number of both sick and immunized. WHO Europe, Copenhagen, 7 February 2019. URL: <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized>
36. 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. doi: 10.1017/S950268817003077
37. Mercades S., Garcia P., Bellini W.J. Measles virus IgG avidity assay for use in classification of measles vaccine failure in measles elimination setting. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2012, vol. 19, no. 11, pp. 1810–1817. doi: 10.1128/CVI.00406-12
38. Mina M.J. Measles, immune suppression and vaccination: direct and indirect nonspecific vaccine benefits. *J. Infect.*, 2017, vol. 74, pp. 10–17. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30185-8
39. Mina M.J., Metcalf C.J.E., de Swart R.L., Osterhaus A.D.M.E., Grenfell B.T. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*, 2015, vol. 348, no. 6235, pp. 694–699. doi: 10.1126/science.aaa3662. Epub 2015 8 may

40. Mitchell P., Turner N., Jennings L., Dong H. Previous vaccination modifies both the clinical disease and immunological features in children with measles. *J. Prim. Health Care*, 2013, vol. 5 (2), pp. 93–98.
41. Parent du Chatelet I., Floret D., Antona D., Levy-Bruhl D. Measles resurgence in France in 2008, a preliminary report. *Euro Surveill.*, 2009, vol. 14: 19118.
42. Patel M.K., Orenstein W.A. Classification of global measles cases in 2013–2017 as due to policy or vaccination failure: a retrospective review of global surveillance data. *Lancet Glob. Health*, 2019, vol. 7, pp. e313–e320. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30492-3
43. Paunio M., Hedman K., Davidkin I., Peltola H. IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2003, vol. 4 (8), pp. 1215–1225. doi: 10.1517/14656566.4.8.1215
44. Paunio M., Hedman K., Davidkin I., Valle M., Heinonen O.P., Leinikki P., Salmi A., Peltola H. Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age. *Epidemiol. Infect.*, 2000, vol. 124, pp. 263–271. doi: 10.1517/S0950268899003222
45. Ramsay M., Brown K. The public health implication of secondary measles vaccine failure. *J. Prim. Health Care*, 2013, vol. 5 (2), pp. 92–94. doi:10.1071/HC13092
46. Ratnam S., Tipples G., Head C., Fauvel M., Fearon M., Ward B.J. Performance of indirect immunoglobulin M (IgM) serology test and IgM capture assays for laboratory diagnosis of measles. *J. Clin. Mic.*, 2000, no. 38, pp. 99–104.
47. Rosen J.B., Rota J.S., Hickman C.J., Sovers S.B., Mercader S., Rota P.A., Bellini W.J., Huang A.J., Doll M.K., Zucker J.R., Zimmerman C.M. Outbreak of measles among persons with prior evidence of immunity, New York City, 2011. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 58 (9), pp. 1205–1210. doi: 10.1093/cid/ciu105
48. Rota J.S., Hickman C.J., Sovers S.B., Rota P.A., Mercader S., Bellini W.J. Two case studies of modified measles in vaccinated physicians exposed to primary measles case: high risk of infection but low risk of transmission. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 204 (1), pp. 5559–5563.
49. Rota P.A., Moss W.J., Takeda M., de Swart R.L., Thompson K.M., Goodson J.L. Measles. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, no. 2: 16049. doi: 10.1038/nrdp.2016.49
50. Sovers S.B., Rota J.S., Hickman C.J., Mercader S., Redd S., McNall R.J., Williams N., McGrew M., Walls M.L., Rota P.A., Bellini W.J. High concentration 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. doi: 10.1128/CVI.00268-16
51. Sugeran D.E., Barsky A.E., Delea M.G., Ortega-Sanchez I.R., Bi D., Ralston K.G., Rota P.A., Waters-Montijo K., Lebaron C.W. Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role internationally under vaccinated. *Pediatrics*, 2010, vol. 125, pp. 747–755.
52. Tahara M., Burchert J.-P., Maena K., Muller C.P., Taceda M. Measles virus hemagglutinin protein epitopes: the basis of antigenic stability. *Viruses*, 2016, vol. 8: 216. doi: 10.3390/V8080216
53. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards, 2018. URL: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en
54. Yang L., Grenfell B.T., Mina M.J. Measles vaccine immune escape: should we be concerned? *Eur. J. Epidemiol.*, 2019, vol. 34, pp. 893–896. doi: 10.1007/s10654-019-00574-7
55. 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. 358–362. doi: 10.1080/21645515.2019.1653742

Авторы:

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;
Железнова Н.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Бичурина М.А., д.м.н., зав. вирусологической лабораторией Центра по элиминации кори и краснухи ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Наумова М.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;
Говорухина М.В., к.м.н., зав. вирусологической лабораторией ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;
Топтыгина А.П., д.м.н., руководитель лаборатории цитокинов ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Authors:

Mamaeva T.A., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;
Zheleznova N.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Bichurina M.A., PhD, MD (Medicine), Head of the Virological Laboratory of Measles and Rubella Elimination, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Naumova M.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;
Govoruhina M.V., PhD (Medicine), Head of the Laboratory of Virology, Center of Hygiene and Epidemiology, Rostov-on-Don, Russian Federation;
Toptygina A.P., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Cytokine, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation.