

АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД ЭЛИМИНАЦИИ КОРИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Т.А. Мамаева¹, Н.В. Железнова², М.А. Наумова¹, М.В. Говорухина³,
Н.А. Калашникова⁴, М.А. Бичурина², С.Л. Мукомолов²

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

²ФБУН Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

Резюме. Российская лабораторная сеть (РЛС) по надзору за корью и краснухой в своей работе использует модифицированный алгоритм лабораторного подтверждения случаев кори независимо от первичного диагноза. Алгоритм включает в себя, наравне с тестами по выявлению IgM- и IgG-антител, тест по определению степени авидности IgG. Результаты, полученные при обследовании лиц с подозрением на коревую инфекцию (637 человек), а также больных с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой (423 человек) показали, что целесообразность введения данного теста может быть использована в следующих случаях: а) при наличии одного образца сыворотки; б) при несоблюдении интервала между парными сыворотками; в) при отсутствии диагностического нарастания IgG-антител; г) для определения типа иммунного (первичного, вторичного) ответа и д) для исключения «ложноположительных» результатов по антителам класса М. Кроме того, в работе представлены данные о вовлечении в эпидемический процесс по кори не только не привитых (79,7%), но и лиц, получивших ранее 1 или 2 дозы коревой вакцины (20,3%).

Ключевые слова: корь, ИФА, первичный иммунный ответ, вторичный иммунный ответ, авидность IgG-антител.

ALGORITHM OF LABORATORY CONFIRMATION AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MEASLES INFECTION AT THE STAGE OF THE MEASLES ELIMINATION PROGRAM IN RUSSIA

Mamaeva T.A.^a, Zheleznova N.V.^b, Naumova M.A.^a, Govoruhina M.V.^c, Kalashnikova N.A.^d, Bichurina M.A.^b, Mukomolov S.L.^b

^aGabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

^bSt. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

^cFGUZ Centre for Hygiene and Epidemiology in Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

^dFGUZ Centre for Hygiene and Epidemiology in Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. The modified algorithm for laboratory confirmation and differential diagnosis of measles infection was developed and used in the laboratory studies of the Russian Laboratory Network (RLN) on Measles/Rubella Surveillance within the routine and active measles infection control. The algorithm consists in detecting the IgM, IgG and

Адрес для переписки:

Мамаева Тамара Алексеевна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.
Тел.: (495) 452-28-26 (служебн.); +7 (903) 558-10-70 (моб.).
E-mail: mamaeva50@mail.ru

Contacts:

Tamara A. Mamaeva
125212, Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str.,10,
G.N. Gabrichesky Research Institute for Epidemiology
and Microbiology.
Phone: (495) 452-28-26 (office); +7 (903) 558-10-70 (mobile).
E-mail: mamaeva50@mail.ru

Библиографическое описание:

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. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-55-62

© Мамаева Т.А. и соавт., 2015

Citation:

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 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 55–62. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-55-62

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-55-62>

IgG avidity measles virus antibodies. To approve the modified algorithm sera samples of 637 patients with the measles diagnosis and 423 patients with rash and fever were studied. The IgG avidity measles testing is advisable in the following cases: a) only one serum sample is available, b) the recommended time interval between the 1st and 2nd sera samples taking is not observed, c) no diagnostic increase in titers of the IgG measles virus antibodies is evidenced, d) for determination of the type of immune response (primary or secondary) and e) to exclude the “false positive” results at the stage of detecting the measles virus IgM antibodies. Moreover the data obtained evidenced the involvement of the nonvaccinated (79.7%) as well as of vaccinated with 1 or 2 doses of measles vaccine (20.3%) population into the measles epidemical process.

Key words: measles, ELISA, the primary immune response, the secondary immune response, avidity IgG antibodies.

Введение

Глобальная лабораторная сеть по надзору за корью и краснухой была создана в 2000 г. по инициативе и при поддержке Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). В нее вошли 690 лабораторий из 183 стран мира [14].

В рамках международной программы элиминации этих инфекций в 2002 г. была создана российская лабораторная сеть (РЛС), состоящая из 10 региональных и одной национальной лабораторий. РЛС является главным «инструментом», обеспечивающим обязательное лабораторное подтверждение всех случаев кори [2, 6]. Работа РЛС осуществляется с учетом задач рутинного эпидемиологического надзора, включающих непрерывное слежение за заболеваемостью корью, и активного эпидемиологического надзора, введенного в России с 2007 г., как дополнение к рутинному надзору в период осуществления программы элиминации кори. С помощью активного надзора удается выявлять возможные случаи кори среди больных с лихорадкой и пятнисто-папулезной сыпью, независимо от первичного диагноза.

Благодаря реализации разработанной ВОЗ стратегии по надзору за коревой инфекцией было предотвращено более 4,5 млн смертей от кори. Только за 5-летний период (2005–2009 гг.) международная лабораторная сеть выполнила свыше 1 млн исследований по определению противокоревых IgM-антител и получила около 7000 результатов по определению генотипов циркулирующих штаммов вирусов кори и краснухи. Применение современных методов исследований в лабораториях РЛС (серологических, вирусологических, молекулярно-генетических) в рамках реализации национальной программы ликвидации эндемичной кори позволило получить данные о возможности элиминации кори в России [18, 21].

Однако, несмотря на достигнутые успехи, в последние годы стали отмечаться вспышки кори даже в странах с высоким охватом вакцинацией, таких как США, Австрия, Франция, Англия, Германия, Россия и др. [8, 13, 16, 19, 22]. В эпидемический процесс оказываются

вовлеченными не только не привитые против кори и не имеющие сведений о прививках лица, но и лица, ранее получившие одну или две дозы коревой вакцины [3, 15, 20]. Это может быть обусловлено как первичными неудачами проведенной в свое время вакцинации, так и вторичными неудачами, когда часть вакцинированных лиц становится восприимчивой к вирусу кори в связи со снижением защитного уровня антител.

Лабораторное подтверждение коревой инфекции у ранее вакцинированного пациента является более сложной задачей, чем диагностика кори у не привитого больного. Одной из причин этого является высокая интенсивность синтеза высокоавидных специфических IgG-антител при вторичном иммунном ответе на фоне, как правило, измененных клинических проявлений [10]. Ранее в работе А.П. Топтыгиной с соавт. [7] были выявлены особенности гуморального иммунного ответа при коревой инфекции у не привитых лиц и у пациентов, получивших 1–2 дозы вакцины. Возможность определения противокоревых IgM- и IgG-антител у этих лиц с использованием тестов ИФА разного формата была показана в работах Т.А. Мамаевой с соавт. [3, 4]. Однако в настоящее время неизвестно количество больных со вторичным типом иммунного ответа, не определена их роль в эпидемическом процессе и не отработана схема лабораторного обследования таких больных.

Другой, не менее важной проблемой, является подтверждение случаев кори, выявленных при активном надзоре за коревой инфекцией, то есть при обследовании пациентов с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой. Это связано с тем, что при отсутствии клинических симптомов кори, что является главным критерием проведения активного надзора в период элиминации инфекции, диагностика заболевания основана только на лабораторных данных. При этом достоверность полученных данных не без основания подвергается сомнению из-за вероятности появления ложноположительных результатов при определении специфических IgM-антител [4, 12, 17].

В связи с вышеперечисленными проблемами лабораторной поддержки эпидемиологического надзора в период элиминации кори целью настоящей работы явилось усовершенствование тактики лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики случаев кори.

Материалы и методы

Для лабораторного подтверждения диагноза и определения количественных и качественных показателей иммунного ответа на вирус кори у не привитых больных, лиц с неизвестным анамнезом и пациентов, получивших 1–2 дозы вакцины в прошлом, были исследованы сыворотки 637 больных типичной корью, полученные в рамках рутинного надзора за коревой инфекцией. Все больные были зарегистрированы в 2010–2011 гг. на территории России. Демографические данные (информация о возрасте), а также сведения о вакцинации были получены из карт эпидемиологического расследования случая заболевания корью.

С целью поиска возможных случаев кори в рамках реализации программы активного надзора за этой инфекцией в течение 2007–2013 гг. было обследовано 23 328 пациентов с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой. Для проведения серологических исследований использовали модифицированный алгоритм лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики кори.

При этом применяли стандартный метод ИФА: тесты «indirect»-формата Enzygnost® Anti-Measles Virus/IgM (Siemens, Германия), специфические наборы «capture»-формата: ВектоКорь-IgM (Вектор Бест, Россия), Enzygnost® Anti-Measles Virus/IgG (Siemens, Германия) и Avidity:Anti-Measles Viruses ELISA IgG (Euroimmun, Германия).

При каждом исследовании были использованы отдельные аликвоты сывороток пациентов. Результаты ИФА анализировали согласно инструкциям по использованию тест-систем. Определение достоверности различий между показателями проводили методом Стьюдента и Фишера [1].

Результаты

Предлагаемый к использованию модифицированный алгоритм лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики кори при рутинном и активном надзоре за корью включает в себя определение специфических IgM- и IgG-антител и определение степени avidности в сыворотках больных с типичной корью и больных другими заболеваниями, характеризующимися пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой (табл. 1).

В случае рутинного надзора для подтверждения диагноза коревой инфекции при наличии клинических симптомов, а также при эпидемиологически связанных случаях, используется одна сыворотка, полученная в адекватно взятые сроки (4–28-й день с момента появления сыпи). При этом диагноз кори считается лабораторно подтвержденным по одному показателю — обнаружению IgM-антител (табл. 1, к, л). Антитела класса G и степень avidности в рутинном надзоре определяются для характеристики первичного или вторичного иммунного ответа (табл. 1, л), а также в случаях получения отрицательного или «сомнительного» результата по IgM-антителам (табл. 1, м).

В случае активного надзора алгоритм включает в себя исследование двух образцов сыворотки, полученных в адекватные сроки: на 4–7 день после появления сыпи и через 14–21 день после получения первой пробы. Сыворотки больных тестируются на содержание IgM- и IgG-антител и определение степени avidности (табл. 1, а, б, в, г, д). При активном надзоре лабораторно подтвержденными являются случаи заболевания, когда в сыворотках больных выявлены антитела класса M, а также подтверждены либо сероконверсия (табл. 1, а), либо 4-кратное и более нарастание титра низкоавидных антител класса G (табл. 1, б). Результат считают также положительным, если помимо IgM-антител выявлены высокоавидные IgG-антитела в концентрации ≥ 5 ME/мл (табл. 1, в). Диагноз «корь» у пациентов, в парных сыворотках которых, несмотря на присутствие IgM-антител, IgG-антитела отсутствовали или содержались в низкой концентрации без диагностического нарастания, лабораторно отменялся (табл. 1, д, г). В некоторых случаях во второй сыворотке не были выявлены IgM-антитела или результат расценивался как «сомнительный» (табл. 1, г).

В случае активного надзора при наличии только одного образца, лабораторно подтвержденными считали те случаи, когда сыворотки от пациентов были положительными по содержанию антител класса M и IgG-антител с низкой степенью avidности (табл. 1, е), а также в случаях выявления высокоавидных антител класса G в концентрации $\geq 5,0$ ME/мл, если результат по IgM-антителам расценивался как отрицательный или «сомнительный» (табл. 1, ж). Иммуноглобулины класса G с высокой степенью avidности в низкой концентрации, содержащиеся в сыворотке больного, расценивали как анамнестические (табл. 1, з). При положительном результате по IgM-антителам и отсутствии IgG-антител (табл. 1, и) обязательно исследовали вторую пробу, и полученные данные расценивали как результаты исследования по схеме с парными сыворотками (табл. 1, а, д).

ТАБЛИЦА 1. ВАРИАНТЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОРИ ПРИ РУТИННОМ И АКТИВНОМ НАДЗОРЕ

Активный надзор		Рутинный надзор**	
Парные сыворотки	Одна сыворотка		
1 сыв: IgM(+) ¹ ; IgG(-) ² 2 сыв: IgM(+) ¹ ; IgG(+) ¹ ; сероконверсия низкая avidность IgG*	а IgM(+) ¹ ; IgG < 4 МЕ/мл; низкая avidность IgG	е	сыв: IgM(+) ¹ ; IgG(-) ² к
1 сыв: IgM(+) ¹ ; IgG (+) ¹ 2 сыв: IgM(+) ¹ ; IgG — 4-кратное и более нарастание; низкая avidность IgG*	б IgM(+) ¹ ; (-) ² , (с) ³ IgG ≥ 5 МЕ/мл; высокая avidность IgG	ж	сыв: IgM(+) ¹ ; IgG(+) ¹ ; низкая avidность IgG л
1 сыв: IgM(+) ¹ ; IgG ≥ 5 МЕ/мл 2 сыв: IgM(-) ² , (с) ³ , (+) ¹ ; IgG ≥ 5 МЕ/мл; IgG без нарастания; высокая avidность IgG*	в IgM(+) ¹ ; IgG < 4 МЕ/мл; высокая avidность IgG	з	сыв: IgM(-) ² , (с) ³ , (+) ¹ IgG ≥ 5 МЕ/мл; высокая avidность IgG м
1 сыв: IgM(+) ¹ ; IgG < 4 МЕ/мл 2 сыв: IgM(-) ² , (с) ³ , (+) ¹ ; IgG < 4 МЕ/мл; IgG без нарастания; высокая avidность IgG*	г IgM(+) ¹ ; IgG(-) ²	и	
1 сыв: IgM(+) ¹ ; IgG(-) ² 2 сыв: IgM(+) ¹ (-) ² ; IgG(-) ²	д		

Примечания. * Avidность IgG определяется: 1) в случае несоблюдения интервала между пробами; 2) для характеристики иммунного ответа. ** IgG и avidность в рутинном надзоре определяются для характеристики иммунного ответа. Результаты: (+)¹ — положительный; (-)² — отрицательный; (с)³ — сомнительный.

При активном надзоре за коревой инфекцией с использованием модифицированного алгоритма в сыворотках 423 из 23 328 обследованных больных (1,8%) при первичном тестировании были обнаружены IgM-антитела. Повторные пробы сывороток были получены от 170 из 423 больных (табл. 2). Следует отметить, что ни в одном случае не был соблюден интервал взятия крови между первой и второй пробами.

Анализ клинических данных карт эпидемиологического расследования случаев заболеваний и лабораторных данных по показателям

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ СЛУЧАЕВ КОРИ У БОЛЬНЫХ, В СЫВОРОТКАХ КОТОРЫХ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ТЕСТИРОВАНИИ ВЫЯВЛЕНЫ IgM-АНТИТЕЛА (423 человек)

Больные	Число пациентов		
	абс.	%	
С типичными клиническими проявлениями и подтвержденной корью	217	51,3	
С отсутствием коревых клинических проявлений и подтвержденной корью:	84	19,9	
	а) по парным сывороткам	60	71,4
	б) по 1 сыворотке	24	28,6
С отсутствием коревых клинических проявлений и неподтвержденной корью:	122	28,8	
	а) по парным сывороткам	110	90,2
	б) по 1 сыворотке	12	10,8

IgM- и IgG-антител и степени avidности позволил установить, что у 217 пациентов из 423 (51,3%) была типичная корь, зарегистрированная с первичным диагнозом других заболеваний, сопровождающихся пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой на территориях с высокой заболеваемостью корью.

Среди пациентов с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой, у которых были выявлены IgM-антитела, 19,9% составили больные с подтвержденной корью (84 из 423 больных), о чем свидетельствовали результаты анализа лабораторных данных. В 71,4% случаев (60 из 84 больных) были исследованы парные сыворотки по схеме модифицированного алгоритма.

Больные с неподтвержденной корью (ложноположительные) составили 28,8% (122 из 423 больных), из них у 110 (из 122) были получены парные сыворотки.

В целом при использовании модифицированного алгоритма для лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики коревой инфекции было подтверждено 84 случая кори с отсутствием коревых клинических проявлений, что составило 0,4% от 23 328 обследованных больных с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой. Дополнительно было выявлено 0,9% случаев больных корью с типичными клиническими проявлениями, зарегистрированными под другими диагнозами на территориях с высокой заболеваемостью корью и определено число «ложноположительных результатов» — 122, что составило 0,5% от всех обследуемых пациентов.

ТАБЛИЦА 3. ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА И ПРИВИВОЧНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ЛАБОРАТОРНО ПОДТВЕРЖДЕННОЙ КОРЬЮ (2010–2011 гг.)

Возрастные группы (годы)	Всего обследовано больных		Прививочный статус							
			не привит		1 доза вакцины		2 дозы вакцины		не известен	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 1	120	18,8	120	18,8	–	–	–	–	–	–
1–4	149	23,4	59	39,6	22	14,8	–	–	68	45,6
9–12	17	2,7	7	41,2	1	5,9	4	23,5	5	29,4
13–17	19	3,0	–	–	–	–	8	42,1	11	57,9
18+	332	52,1	3	0,9	20	6,0	41	12,4	268	80,7
Всего	637	100	189	29,7	43	6,8	53	8,3	352	55,2

Больные типичной корью, среди которых были не привитые, пациенты с неизвестным анамнезом и лица, получившие ранее 1 или 2 дозы коревой вакцины (637 человек), выявленные в 2010–2011 гг., были обследованы однократно в рамках рутинного надзора с использованием модифицированного алгоритма. Маркеры острой инфекции (IgM-антитела) были выявлены с помощью теста «capture» формата в 100%, независимо от возраста больного и его прививочного статуса. Анализ возрастной структуры этих больных показал, что наибольшее число случаев кори было зарегистрировано среди лиц 18 лет и старше — 332 человека (52,1%) (табл. 3). Доля больных корью в возрастных группах 9–12 и 13–17 лет оказалась практически одинаковой и составила 2,7 и 3,0% соответственно. Дети до 1 года не были привиты по возрасту (18,8%). В целом, документальное подтверждение о вакцинации имели 96 из 637 (15,1%) пациентов; прививочный статус у 352 из 637 больных (55,2%) был не известен.

При сравнительном изучении иммунного ответа к вирусу кори у не привитых лиц, у пациентов с неизвестным прививочным статусом и у лиц, имеющих сведения о вакцинации, выявлены качественные и количественные различия специфических антител класса G в активной фазе заболевания (табл. 4).

В сыворотках крови практически 80% лиц (508 из 637 больных) были выявлены низкоавидные (18,7±1,7)% антитела класса G в концентра-

ции 1,9±0,02, что свидетельствовало о первичном иммунном ответе. Это были не только все дети в возрасте до 4-х лет — 269 из 508 больных (53,0%), но и группа лиц 18 лет и старше — 209 из 508 больных (41,1%).

Высокоавидные IgG-антитела (98,5±1,1)% в концентрации 29,4±0,7 были определены у 129 пациентов со вторичным иммунным ответом. Из них 95,3% (123 из 129 больных) составили взрослые (18 лет и старше) и 6 больных — 17-летние подростки. Концентрация высокоавидных IgG-антител в 15,5 раза превышала соответствующий показатель в группе с первичным иммунным ответом ($p = 0,000 < 0,05$).

Обсуждение

Лабораторное подтверждение и выявление возможных случаев кори является обязательным компонентом программы эпидемиологического надзора за корью, предусматривающей слежение за заболеваемостью в период элиминации инфекции. Несмотря на широкий спектр современных методов диагностики кори, основным в рутинной работе является определение антител в ИФА. Этот метод позволяет определить весь спектр антител к различным антигенам вируса, не является трудоемким, обладает высокой специфичностью, дает возможность получить объективные данные и может быть использован для экспресс-диагностики в широкомасштабных серологических исследованиях.

ТАБЛИЦА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ЛАБОРАТОРНО ПОДТВЕРЖДЕННОЙ КОРЬЮ (2010–2011 гг.)

Иммунный ответ	Всего больных		Возрастные группы (годы)				Среднее значение	
	абс.	%	< 1	1–4	9–17	18+	Антитела, IgG (МЕ/мл)	Авидность IgG (%)
Первичный	508	79,7	120	149	30	209	1,9±0,02	18,7±1,7
Вторичный	129	20,3	–	–	6	123	29,4±0,7	98,5±1,1
Всего	637	100	120	149	36	332		

По заключению V.C. Dietz с соавт. [12] прогностическая значимость тестов по определению IgM антител в ИФА при спорадической заболеваемости корью снижается, что приводит к появлению «ложноположительных результатов». В связи с этим авторы предложили тестировать парные сыворотки на специфические IgG-антитела к вирусу кори для определения их титра. Пациенты, в парных сыворотках которых регистрировалось 4-кратное и более нарастание IgG-антител, расценивались как больные корью. В случае не соблюдения интервала между сроками отбора парных сывороток (14–21 день) и при отсутствии диагностического нарастания антител класса G диагноз подтверждался только по одному показателю — наличию противокоревых IgM антител, что недостаточно при активном эпидемиологическом надзоре.

В основу модифицированного лабораторного алгоритма подтверждения и дифференциальной диагностики кори при обследовании больных с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой был положен алгоритм, предложенный V.C. Dietz и др. [12]. Предлагаемое изменение в алгоритм заключается в использовании теста по определению степени avidности IgG-антител. Целесообразность введения этого теста основана на том, что низкоавидные антитела класса G, также как и IgM-антитела, являются маркерами острой инфекции. Это широко продемонстрировано при многих инфекциях, таких как краснуха, гепатит С, цитомегаловирусная инфекция и др. [5, 9, 11]. Определение степени avidности IgG-антител при коревой инфекции позволяет использовать данный тест как диагностический в следующих случаях: а) при наличии одного образца сыворотки; б) при несоблюдении интервала между парными сыворотками; в) при отсутствии диагностического нарастания IgG-антител; г) для определения типа иммунного (первичного, вторичного) ответа и д) для исключения «ложноположительных» результатов по антителам класса M.

Использование модифицированного алгоритма при дифференциальной диагностике кори и других заболеваний, сопровождающихся пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой, позволяет получить не только обоснованные доказательства отсутствия местных случаев кори, но и увеличивает вероятность подтверждения истинного числа больных корью в стране.

Корь, протекающая по вторичному типу иммунного ответа, регистрируется, как правило, у взрослых больных, о чем свидетельствуют и данные зарубежных авторов [15, 20]. В результате проведенного нами обследования 332 пациентов в возрасте 18 лет и старше с лабораторно подтвержденной корью (см. табл. 4), зарегистрированных в России в 2010–2011 гг., было

установлено, что коревая инфекция с явлениями бустер-эффекта наблюдалась в 38,8% случаев (129 из 332 больных). Полученные результаты свидетельствуют об изменении популяционного состава чувствительных к вирусу кори лиц, число которых, вероятно, будет увеличиваться с годами, осложняя, таким образом, эпидемическую ситуацию.

Необходимость подтверждения коревой инфекции у больных со вторичным типом иммунного ответа приобретает особое значение на этапе элиминации кори, поскольку позволяет оценить не только степень вовлеченности таких пациентов в эпидемический процесс, но и определить их значимость в очагах инфекции.

При рутинном надзоре для лабораторного подтверждения клинического диагноза «корь» проводится тестирование на наличие IgM-антител, как правило, в одной пробе сыворотки, полученной в адекватно взятые сроки. Как было показано ранее в работах [3, 4], допустимо использование тестов обоих форматов — «capture» и «indirect» при определении наличия противокоревых антител класса IgM в сыворотках больных с первичным иммунным ответом. В то же время при исследовании материала от больных с вторичным иммунным ответом с целью выявления IgM-антител предпочтение следует отдать тестам «capture»-варианта, как более чувствительным по сравнению с вариантом «indirect»-формата. Для характеристики иммунного ответа у таких больных целесообразно проводить дополнительные исследования сыворотки на содержание IgG-антител и определение степени avidности.

Таким образом, на этапе элиминации кори лабораторное подтверждение диагноза «корь» с привлечением современных унифицированных методов исследований и интерпретации результатов приобретают решающее значение для обеспечения дальнейшего успеха программы ликвидации коревой инфекции.

Выводы

1. Разработан модифицированный алгоритм лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики кори, позволяющий подтверждать коревую инфекцию как у не привитых, так и у привитых против кори лиц, определять тип иммунного (первичного или вторичного) ответа и исключать «ложноположительные» результаты по антителам класса M.
2. Показано, что в эпидемический процесс кори в 2010–2011 гг. были вовлечены не только не привитые (79,7%), но и лица, получившие ранее 1 или 2 дозы коревой вакцины (20,3%).

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. *Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh* [Statistical methods in microbiological studies]. Moscow: Medicine, 1962. 182 p.]
2. 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 program to eliminate measles WHO. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya = Human Health and The Environment Inhabitation, 2007, no. 11 (176), pp. 4–7. (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 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. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Сулягина Л.Г., Синайская Е.В., Болсун Д.Д., Иванова Н.В. Современная эпидемиология гепатита С в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. № 6. С. 21–25. [Mukomolov S.L., Levakova I.A., Sulyagina L.G., Sinayskaya E.V., Bolsun D.D., Ivanova N.V. Current epidemiology of hepatitis C in Russia. *Epidemiologiya i infektzionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases, 2012, no. 6, pp. 21–25. (In Russ.)*]
6. 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 Vaccination, 2011, no. 1, pp. 36–39. (In Russ.)*]
7. 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. (In Russ.)*]
8. Batzing-Feigenbaum J., Pruckner U., Beyer A., Sinn G., Dinter A., Mankertz A., Siedler A., Schubert A., Suckau M. Spotlight on measles 2010: preliminary report of an ongoing measles outbreak in a subpopulation with low vaccination coverage in Berlin, Germany, January–March 2010. *Euro Surveill., 2009, vol. 15, p. 19527.*
9. Bodeus M., Feyder S., Goubau P. Avidity of IgG antibodies distinguishes primary from nonprimary cytomegalovirus infection in pregnant women. *Clin. Diagn. Virol., 1998, vol. 9, no. 1, pp. 9–16.*
10. 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, pp. 1036–1042.*
11. De Paschale M., Ceriani C., Cerulli T., Cagnin D., Cavallari S., Cianflone A., Diombo K., Ndayaké J., Aouanou G., Zaongo D., Priuli G., Viganò P., Clerici P. Antenatal screening for *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus, rubella and *Treponema pallidum* infections in northern Benin. *Trop. Med. Int. Health., 2014, vol. 19, no. 6, pp. 743–746.*
12. Dietz V., Rota J., Izurieta H., Carrasco P., Bellini W. The laboratory confirmation of suspected measles cases in setting of low measles transmission: conclusions from the experience in the American 2004. *Herald of the World Health Organization, 2004, vol. 82, no. 11, pp. 852–857.*
13. Eaton L. Measles cases in England and Wales rise sharply in 2008. *BMJ, 2009, vol. 338, p. b533.*
14. Featherstone D.A., Rota P.A., Icenogle J., Mulders M.N., Jee Y., Ahmed H., De Filippis A.M., Ramamurty N., Gavrilin E., Byabamazima C., Dosseh A., Xu W., Komase K., Tashiro M., Brown D., Bellini W.J., Strebel P. Expansion of the Global Measles and Rubella Laboratory Network 2005–2009. *J. Infect. Dis., 2011, vol. 204, pp. 491–498.*
15. 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, pp. 549–558.*
16. Kasper S., Holzmann H., Aberle S.W., Wassermann-Neuhold M., Gshiel H., Finstra O., Allerberger F., Schmid D. Measles outbreak in Styria, Austria, March–May 2009. *Euro Surveill., 2009, vol. 14, p. 19347.*
17. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. WHO, 2007, 119 p.
18. Onishchenko G., Ezhlova E., Gerasimova A., Tsvirkun O., Shulga S., Lipskaya G., Mamaeva T., Aleshkin V., Tikhonova N. Progress toward measles elimination in the Russian Federation, 2003–2009. *J. Infect. Dis., 2011, vol. 204, pp. 366–372.*
19. 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, p. 19118.*
20. 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, pp. 559–563.*

21. Shulga S.V., Rota P.A., Kremer J.R., Naumova M.A., Muller C.P., Tikhonova N.T., Lopareva E.N., Mamaeva T.A., Tsvirkun O.V., Mulders M.N., Lipskaya G.Y., Gerasimova A.G. Genetic variability of wild-type measles viruses, circulating in the Russian Federation during the implementation of the National Measles Elimination Program, 2003–2007. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, vol. 15, no. 6, pp. 528–537.
22. Sugerman D.E., Barskey 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 undervaccinated. *Pediatrics*, 2010, vol. 125, pp. 747–755.

Авторы:

Мамаева Т.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;
Железнова Н.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИЭМ имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Наумова М.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН МНИИЭМ 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;
Калашникова Н.А., зав. вирусологической лабораторией ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Бичурина М.А., д.м.н., зав. вирусологической лабораторией центра по элиминации кори и краснухи ФБУН НИИЭМ имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Мукомолов С.Л., д.м.н., профессор, зав. отделом эпидемиологии ФБУН НИИЭМ имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Mamaeva T.A., PhD (Medicine), Leading Research Associate, 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;
Naumova M.A., PhD (Medicine), Senior Research, 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;
Kalashnikova N.A., Head of the Laboratory of Virology, Center for Hygiene and Epidemiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;
Bichurina M.A., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Virology, Center for the Elimination of Measles and Rubella, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Mukomolov S.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Epidemiology Department, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 31.10.2014
Отправлена на доработку 02.02.2015
Принята к печати 16.02.2015

Received 31.10.2014
Revision received 02.02.2015
Accepted 16.02.2015