

# ВИРУС КРАСНУХИ И ЕГО ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ. ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ. Часть 3. Диагностика и профилактика краснухи и СВК

А.Ю. Антипова

ФГУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

**Резюме.** В третьей части обзора автор рассматривает различные методы диагностики постнатальной и врожденной краснухи, тактику надзора и контроля инфекции.

*Ключевые слова:* краснуха, синдром врожденной краснухи, лабораторная диагностика, вакцинопрофилактика.

**THE RUBELLA VIRUS AND ITS TERATOGENIC ACTION. PATHOGENESIS, CLINICAL SYMPTOMS, DIAGNOSTICS, PREVENTION OF CONGENITAL RUBELLA SYNDROME (CRS).**

**Part 3. Diagnostics and prevention of CRS**

Antipova A.J.

**Abstract.** In the third part of the review different methods of diagnostics of postnatal and congenital rubella as well as surveillance tactics and infection control are discussed. (*Infect. immun.*, 2011, vol. 1, N 3, p. 231–242)

*Key words:* Rubella, congenital rubella syndrom, laboratory diagnostic, vaccination.

Возможность предотвращения тяжелых последствий инфекции, а именно СВК, определяет актуальность и необходимость надзора и контроля краснухи.

Инфекция характеризуется длительным выделением вируса из носоглотки (до трех недель), часто бессимптомным атипичным протеканием заболевания (инаппарантная форма) [18], невысокой контагиозностью [1] и повсеместным распространением.

Краснуха является антропонозным заболеванием. Важная особенность возбудителя краснухи — наличие одного серотипа вируса. Этот факт, установленный при сравнительном исследовании штаммов из Японии, США, Канады [40], и подтвержденный отечественными авторами при изучении широкого набора вирусов краснухи из СССР, Бельгии, Франции и США

[12], облегчает разработку препаратов диагностического и профилактического действия, так как снимает проблему выбора производственного штамма.

Инкубационный период составляет 14–21 день (11–24), вирус развивается с середины этого периода и продолжается в период высыпаний. Вирус выделяется, в основном, из носоглотки, начиная со второй половины инкубационного периода, в продромальный период и первые 4 дня болезни [2]. Через 4–5 суток от начала высыпаний в сыворотке крови определяются специфические антитела (АТ), которые начинают вырабатываться против антигенов (АГ) вируса краснухи с первого дня болезни (рис. 1).

Вирусиндуцированные антитела продуцируются против поверхностных гликопротеидов Е1 и Е2 и капсидного белка [20].

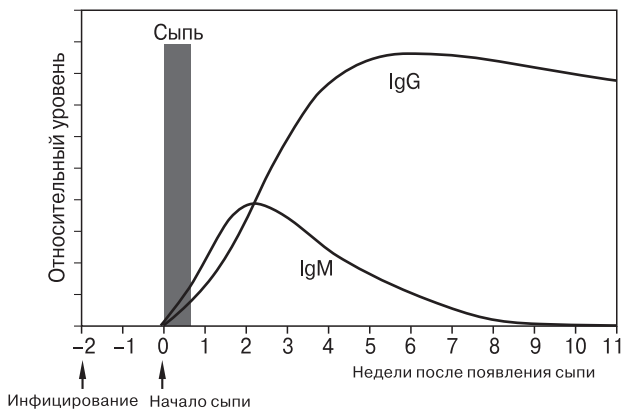
поступила в редакцию 22.04.2011  
принята к печати 28.04.2011

**Адрес для переписки:**

Антипова Анастасия Юрьевна,  
младший научный сотрудник лаборатории  
детских вирусных инфекций ФГУН НИИЭМ  
имени Пастера Роспотребнадзора

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,  
ФГУН НИИЭМ имени Пастера  
Роспотребнадзора.  
Тел./факс: (812) 232-94-11 (служебн.).  
E-mail: anti130403@mail.ru

© Антипова А.Ю., 2011



**Рисунок 1. Динамика формирования антител в случае типичной краснушной инфекции**

Способность компонентов вириона вызывать иммунный ответ различается [45, 65]. Наиболее иммуногенным является E1, который имеет как минимум три антигенных эпитопа. В опытах на волонтерах, иммунизированных рекомбинантными вакцинными вирусами, содержащими каждый из трех структурных белков вируса краснухи, было показано, что выработка противовирусных антител происходит в основном на белок E1, хотя E2 также содержит по крайней мере один эпитоп, который вызывает формирование вируснейтрализующих АТ [46].

Структурные белки вируса краснухи индуцируют выработку антигемагглютининов, вируснейтрализующих и комплементсвязывающих АТ, которые различаются по динамике образования и сохранения как в период реконвалесценции, так и в последующем (табл. 1).

Все образующиеся в ответ на инфекцию антитела подразделяются на несколько классов, главными из которых для лабораторной диагностики являются иммуноглобулины классов IgM и IgG [23].

При первичной инфекции антитела IgM-класса обнаруживаются в крови спустя 4–5 суток после появления сыпи и достигают максимального уровня за 10–14 дней [66]. С течением времени их количество снижается. Спустя 10–12 недель после заболевания они не обнаруживаются в большинстве случаев (рис. 1).

Антитела IgG-класса начинают определяться на 2–3 дня позже IgM и сохраняются

пожизненно, причем способность этой группы иммуноглобулинов устойчиво связывать краснушный антиген (авидность) возрастает. В процессе формирования антител сначала появляются низкоавидные IgG. Их комплекс с АГ краснухи легко разрушается под действием денатурирующих реагентов, таких как мочевины. Высокоавидные IgG-антитела появляются приблизительно с 28 дня от начала заболевания при первичном инфицировании [10], и обнаруживаются в случае реинфекции.

Специфические IgA-антитела на ранней стадии инфекции имеют полимерное строение, по мере выздоровления становятся мономерными молекулами [58]. Специфический клеточный иммунитет формируется спустя неделю после гуморального иммунного ответа и сохраняется пожизненно [8]. После заболевания в большинстве случаев сохраняется пожизненный иммунитет.

В случае внутриутробного заражения вирус взаимодействует с системой «мать—плацента—плод». Вирус краснухи имеет гематогенный путь проникновения, при котором развиваются васкулиты плацентарного ложа матки, хориальной пластинки, эндартериит пуповины и, наконец, генерализованное инфицирование плода [5]. Для внутриутробной краснухи характерна высокая частота выделения вируса из плаценты и различных органов плода, которая сохраняется и после рождения. Было показано, что у детей с врожденной краснухой в возрасте до 1 месяца частота выделения вируса из отделяемого носоглотки, конъюнктивы, из кишечника, мочи, а также спинномозговой жидкости достигает 80% и более; но к концу первого года жизни снижается до 11%. Из хрусталика глаза возможно выделение вируса в течение нескольких лет [32, 47].

Собственная иммунная система плода начинает формироваться в печени и костном мозге: на 8–10 неделе беременности могут быть выявлены характерные для В- и Т-лимфоцитов маркеры, антигены гистосовместимости, а на 20–24 неделе гестации плод приобретает способность продуцировать антитела [23, 38] (рис. 2). С 12 недели беременности плацента становится проницаемой для IgG-антител матери. Антитела матери IgA- и IgM-классов не способны проходить через гематоплацентарный барьер [31].

**ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОКРАСНУШНЫХ АНТИТЕЛ (Семериков и др., 2002 г.)**

Виды антител	Время появления в крови	Время достижения максимальной концентрации (сут.)	Срок циркуляции в крови
Антигемагглютинины (АГА)	За 2–3 дня до появления сыпи	21–28	Пожизненно
Вируснейтрализующие антитела (ВН)	В первые сутки появления сыпи	14–21	Пожизненно
Комплементсвязывающие антитела (КС)	Через 1–5 дней от начала высыпаний	4–5	Со временем исчезают

Поэтому обнаружение у новорожденного IgM-антител к краснухе указывает на внутриутробное заражение этим вирусом.

Созревание иммунного ответа у детей с врожденной краснушной инфекцией происходит замедленно, как при переключении продукции специфических IgM на IgG, так и в отношении образования высокоavidных антител IgG с длительно сохраняющейся персистенцией низкоavidных IgG. В течение 3 месяцев после рождения специфические IgM-антитела присутствуют у 100% обследованных внутриутробно зараженных детей; в возрасте 18–24 месяцев определяются уже только у 4% детей. Специфические низкоavidные IgG-антитела выявляются у большинства детей в возрасте до 15 месяцев и у 40% — до 3 лет [9, 10].

Как упоминалось выше, дети с СВК могут выделять вирус в течение года (иногда двух) после рождения и вовлекать в эпидемический процесс серонегативных лиц, в том числе женщин репродуктивного возраста [31].

Основной группой риска являются беременные женщины.

В довакцинальный период доля восприимчивых к краснухе непривитых женщин детородного возраста в большинстве развитых стран составляла 15–25%; в России этот показатель в среднем составлял 11% [30].

По имеющимся данным, в очагах краснухи заболевают в среднем около 35% серонегативных беременных [11]. Лабораторные обследования показали, что в большинстве случаев краснуха у беременных клинически протекает бессимптомно [22], в частности, по мнению S.A. Plotkin [60], до 80% беременных переносят интранатальную форму заболевания. Описаны случаи повторного заболевания беременных женщин, имеющих титры защитных антител 15 МЕ/мл, с развитием эмбриопатий [31].

Надзор за краснухой включает в себя выявление случаев краснухи и СВК/ВКИ (врожденная краснушная инфекция). Одной из существенных проблем лабораторной диагностики крас-

нухи является правильная постановка диагноза вследствие схожести клинических симптомов целого ряда экзантемных заболеваний. Основанием для верификации клинического случая «краснуха» является его лабораторное подтверждение. Требуется проведение дифференциального диагноза с корью, инфекционной эритемой (парвовирус В19), внезапной экзантемой (вирус герпеса 6 типа), скарлатиной, вирусом Коксаки, вирусом ЕСНО, инфекционным мононуклеозом, аллергическим состоянием и др. [17].

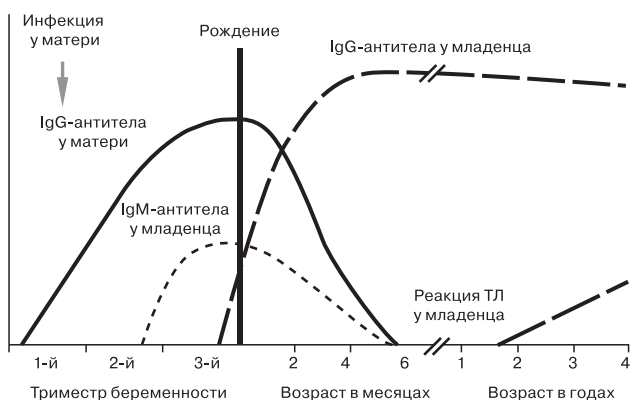
Для анализа на краснуху и СВК могут быть использованы сыворотка крови, сухая капля крови, пуповинная кровь, амниотическая жидкость, моча, ликвор, носоглоточные смывы, ротоглоточные мазки и смывы, биопсийный и аутопсийный материал, взятые в условиях максимально возможной стерильности. Получение правильного результата требует соблюдения температурного режима хранения и транспортировки материала. Хранение большинства проб возможно при температуре 2–8°C в течение недели, месяц при –20°C и длительно при –60°C [75]. Транспортировка материала осуществляется в течение двух суток с момента взятия проб при 2–8°C. Для носоглоточных и ротоглоточных клеток следует использовать специальную транспортную среду, в крайнем случае, среду для культивирования клеток (ИГЛА, DMEM и др.).

Лабораторные методы, применяемые для диагностики краснухи, принято делить на прямые и непрямые.

Прямые методы позволяют обнаружить в клиническом материале вирус, вирусные антигены или вирусную РНК. К прямым методам относятся: выделение вируса на культуре клеток и последующее его типирование; электронная микроскопия (ЭМ), иммунная ЭМ, иммунофлуоресценция (ИФ), радиоиммунологический анализ (РИА), определенная модификация иммуноферментного анализа (ИФА). К прямым методам относятся также молекулярно-генетические методы, такие как РНК-ДНК-гибридизация и полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Впервые вирус был идентифицирован с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции [42] N. Schmidt с коллегами и W. Woods с коллегами в перевиваемой культуре клеток RK-13 в 1966 году [63, 76].

Выделение вируса краснухи на клеточной культуре осуществляется как в научных целях (в частности, для последующего генотипирования), так и для решения практических задач (в производстве диагностических и вакцинных препаратов). В некоторых случаях этот метод используется для подтверждения диагноза [4]. Выделение вируса на клеточной культуре — длительный и трудоемкий процесс, редко используемый в диагностических лабораториях. Так же в лабораторной практике не использу-



**Рисунок 2.** Динамика формирования антител у плода при заражении матери краснухой

ются простая и иммунная ЭМ, требующие наличия дорогостоящего оборудования.

Радиоиммунологический анализ (РИА) [23] позволяет идентифицировать антигены вируса краснухи на поверхности зараженных клеток с помощью меченых радиоизотопами антител к краснухе. Метод не применяется из-за большой опасности облучения.

Метод РНК-ДНК-гибридизации позволяет обнаружить РНК вируса краснухи с помощью комплементарного связывания с меченым ДНК-зондом [49], но не применяется в рутинной лабораторной диагностике.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) [43, 48, 53, 54] позволяет определять этиологию возбудителя болезни в материале от больного путем многократного копирования фрагмента или целого генома вируса. Обнаружение копий свидетельствует о наличии вируса. Реакция широко применяется для дифференциального диагноза благодаря высокой чувствительности и специфичности, однако ее применение ограничивается периодом выделения вируса из клинических образцов (табл. 2, 3 и 4). Для идентификации вируса краснухи применяются варианты ПЦР в реальном времени (RT-PCR) и с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Метод позволяет преобразовать нуклеотидную последовательность вирусной РНК в более устойчивую ДНК-форму.

Непрямые методы подразумевают определение болезнетворного агента по реакции макроорганизма, а именно по способности иммунной системы человека образовывать в ответ на инфицирование специфичные антитела. Это так называемые серологические методы [3, 35].

Первым серологическим методом, разработанным и примененным для диагностики краснухи, стала реакция нейтрализации (РН) [50]. Метод основан на способности специфических антител связывать вирус, вследствие чего в чувствительной клеточной культуре не развивается цитопатогенное действие вируса [7]. В настоящее время РН используется для подтверждения подлинности вируса.

Реакцию связывания комплемента (РСК) [64] применяют для обнаружения противокраснушных антител и для тигирования вирусом. Основана на сложном взаимодействии АГ–АТ–Комплемент и последующем выявлении связывания компонентов при добавлении гемолитической системы, состоящей из эритроцитов (например бараньих) и гемолитической сыворотки (например, кроликов, иммунизированных эритроцитами барана). Свободный комплемент вызывает гемолиз эритроцитов, что трактуется как отрицательный результат. В случае связывания комплемента, гемолиза не происходит — результат положительный.

Реакция торможения гемагглютинации (РТГА), более простая в выполнении, чем РН, и более чувствительная, чем РСК, была предло-

жена G.L. Stewart с коллегами [67]. Она основана на задержке гемагглютинирующего действия АГ специфической сывороткой. Диагноз требует исследования двух сывороток крови и подтверждается в случае 4-кратного и более нарастания титра АГА в парных сыворотках, взятых с интервалом в две недели, причем первую сыворотку крови больного надо отбирать не позднее 10 дня с момента контакта с больным острой краснухой. РТГА можно использовать для диагностики, изучения популяционного иммунитета, а также в качестве референс-теста при разработке других диагностических препаратов. Так же, как РН, РТГА до сих пор является «золотым стандартом» лабораторной диагностики краснухи.

Наиболее чувствительным, специфичным, простым в исполнении является иммуноферментный анализ (ИФА), который позволяет получать результат в течение дня и не требует исследования парных сывороток. Как и РТГА, ИФА признан «золотым стандартом» [28]. Его чувствительность и специфичность составляют 99,2 и 100% соответственно [51]. Метод имеет множество модификаций [15], в частности применяются разные схемы добавления компонентов при постановке реакции, например непрямая ИФА (на подложке АГ краснухи). Наиболее рекомендуемой является вариация «с захватом IgM». В этом случае на подложке — АТ против IgM человека, а реагенты добавляются в следующем порядке: испытуемая сыворотка — антитела, конъюгированные с ферментом (субстрат) для выявления метки [17]. Оценивают реакцию по превращению субстрата с помощью спектрофотометра. Метод позволяет выявлять антитела классов IgM и IgG, и, кроме того, оценивать авидность IgG-антител. Был разработан метод количественного измерения степени авидности IgG. С этой целью измеряется активность антител по отношению к АГ краснухи до и после обработки денатурирующим составом. Индекс авидности выражается в процентах: 30–40% — показатель низкой авидности, свыше 60% — высокой.

ИФА широко применяется для диагностики как первичной, так и повторной инфекции и популяционного иммунитета.

Ряд других методов ранее применялись, но утратили свое значение в качестве диагностических. Ниже приведены описания наиболее интересных из них.

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) [35, 67] осуществляется при добавлении к эритроцитам, несущим на поверхности АГ краснухи, специфичной иммунной сыворотки в специальных лунках или агглютинационных пробирках. При наличии в сыворотке антител к краснухе эритроциты равномерно распределяются в объеме (положительный ответ), или оседают в одну точку (отрицательный результат). В настоящее время метод применяется в основном для изучения популяционного иммунитета.

**ТАБЛИЦА 2. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПОСТНАТАЛЬНОЙ КРАСНУХЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ, СОБРАННЫХ В РАЗНЫЕ СРОКИ (МУ 3.1.2.2356-08)**

Маркер	Время сбора образца, при котором вероятность положительного результата теста $\geq 90\%$	Время сбора образца, при котором вероятность положительного результата теста снижается до 50%
IgM в сыворотке крови (ИФА)	5 день с момента появления сыпи	6 недель с момента появления сыпи
IgG в сыворотке крови (ИФА)	8 день с момента появления сыпи	Сохраняются пожизненно
Вирус в носоглоточных соскобах	2 дня до появления сыпи	4 день с момента появления сыпи
Вирус в крови	5 дней до появления сыпи	1 день с момента появления сыпи

**ТАБЛИЦА 3. ВЫЯВЛЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МАРКЕРОВ ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ПЕРИОДА ПОСТНАТАЛЬНОЙ КРАСНУХИ У БЕРЕМЕННЫХ (Малкова Е.М. и др., 2008 г.)**

Клиническая характеристика	Возможные варианты результатов ИФА и ОТ-ПЦР			
	IgM	IgG	ИА*	ОТ-ПЦР
Продромальный период, начало заболевания	-	-		+
	+	-		+
	+	-		-
Течение заболевания	+	+	< 70	+
	-	+	< 70	+
	+	+	< 70	-
	-	+	< 70	-
Поздняя стадия заболевания, реконвалесценция	-	+		+?
Другое инфекционное заболевание с синдромом экзантемы	-	+		-
	-	-		-

Примечание: \* ИА — индекс авидности.

**ТАБЛИЦА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ИНФЕКЦИИ ПРИ СВК ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ, СОБРАННЫХ В РАЗНЫЕ СРОКИ (МУ 3.1.2.2356-08)**

Маркер	Время сбора образца, при котором вероятность положительного результата теста $\geq 90\%$	Время сбора образца, при котором вероятность положительного результата теста снижается до 50%	Наиболее удобное время сбора образца, при котором вероятность положительного результата теста $\geq 50\%$
IgM в сыворотке крови (ИФА)	1 месяц после рождения	3 месяца после рождения	При рождении (80%)
IgG в сыворотке крови (ИФА)	100% в течение первого года жизни в высоком, часто нарастающем титре		
Вирус в носоглоточных соскобах	2 недели после рождения	3 месяца после рождения	При рождении (до 100%)

Реакция радиального гемолиза в геле (РРГ) [44, 55] основана на использовании компонента, который вместе со взвесью эритроцитов барана, на которых сорбирован гликопротеиновый гемагглютинин вируса краснухи, помещают в гель. Затем в лунки вносят гемолитическую сыворотку, в качестве которой выступает сыворотка от больных. Вокруг лунок в результате радиальной диффузии антител образуется зона гемолиза, радиус которой прямо пропорционален титру сыворотки. Реакция проста в постановке и нечувствительна к сывороточным ингибиторам. Метод позволяет выявлять в сыворотке крови и цельной капиллярной крови только IgG-антитела. Может применяться для исследований популяционного иммунитета.

Латекс-агглютинация (ЛА) — связывание частиц латекса с сорбированным на поверхности АГ краснухи специфическими антителами. Реак-

ция чувствительна, выявляет IgG-антитела, быстрая, но имеет качественный характер [71].

Таким образом, в настоящее время для серологической лабораторной диагностики краснухи применяются ИФА, ИФ, РТГА. При сравнении ИФА и ИФ с РТГА результаты совпадали в 99,5 и 99,7% случаев соответственно [68]. ИФА и ИФ могут быть использованы как для определения иммунного ответа организма, так и для обнаружения вируса. Большинство исследователей предлагают использовать в сомнительных случаях несколько методов, то есть систему подтверждающих тестов [69]. Выбор лабораторного метода зависит от сроков сбора и типа полученного от больного образца (табл. 2, 4), а также от задач обследования.

Эпидемиологический надзор за краснухой в настоящее время также осуществляется серологическим (ИФА), молекулярно-биологи-

ческим (ПЦР), вирусологическим (выделение вируса) и эпидемиологическими методами и внедрен в действующую систему надзора за корью на этапе подготовки к элиминации краснушной инфекции [28, 36, 37, 75].

Правильная идентификация возбудителя связана не только с методикой лабораторного анализа, то есть учетом сроков заболевания, правильным забором и хранением материала, выбором адекватного метода, правильной интерпретацией полученных результатов, но и с условиями оказания медицинской помощи и ведения больных, которые необходимо осуществлять наиболее рациональным образом. С этой целью разрабатываются алгоритмы выявления и обследования больных краснухой. При этом основное внимание направлено на беременных женщин [6, 23, 29].

В случае постнатального заболевания диагноз лабораторно подтверждается при обнаружении антител класса IgM к краснухе в сыворотке крови больного или устанавливается эпидемиологически, если при расследовании вспышки диагноз был лабораторно подтвержден хотя бы одному больному.

Начальным этапом эпидемиологического надзора за краснухой у беременных на каждой территории является полный сбор информации об очагах краснухи с целью выявления в очаге беременных женщин.

Лабораторное обследование беременных включает в себя пренатальный скрининг на внутриутробные инфекции (ВУИ), в том числе краснуху [23] и дополнительное обследование в случаях выявления их в очагах краснухи, контакта с больным краснухой или экзантемным заболеванием, в случае экзантемного заболевания беременной.

Скрининговое обследование проводится для определения уровня IgG-антител: 15 МЕ/мл и выше является защитным. Если уровень АТ ниже 15 МЕ/мл, а также при отсутствии IgG-антител женщину включают в группу риска [71].

При подозрении на краснуху делают анализ парных сывороток, взятой с интервалом 10–14 дней, на наличие специфических противокраснушных IgM и низко- и высокоавидных IgG-антител, как показано на рис. 3.

В случае отсутствия IgM- и IgG-антител к краснухе женщину относят к группе риска и обследуют повторно через 10–21 день. Обнаружение только IgM антител у беременных не является показанием к прерыванию беременности вследствие большой вероятности ложноположительного результата из-за присутствия в крови ревматоидного фактора и других белков [34]. Высокий уровень IgG при наличии IgM-антител к краснухе и прирост антител в динамике указывают на инфекционный процесс. Для определения риска СВК большое

значение имеет авидность IgG-антител: низкоавидные — показатель острой инфекции, опасной для плода [17] (табл. 3).

Пренатальная диагностика краснухи у плода может быть целесообразной лишь в тех случаях, когда имеются сомнения в диагнозе у беременной или у нее доказана реинфекция вирусом краснухи.

Для постановки пренатального диагноза врожденной краснухи могут быть использованы методы, направленные на обнаружение вируса и вирусных антигенов, в том числе нуклеиновой кислоты, в амниотической жидкости, биоптатах ворсин хориона и плаценты, крови плода, полученной при кордоцентезе. Рекомендованы ОТ-ПЦР и выделение на культуре клеток [23]. Исследования умерших плодов и новорожденных методом ПЦР показало, что в 72,7% случаев краснуха регистрировалась в виде микст-инфекции: в сочетаниях с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) — 18,2%, с вирусом герпеса человека 6 типа — 18,2%, с цитомегаловирусом (ЦМВ) — 9,1% и одновременно с ВЭБ и ЦМВ — 9,1% [27, 28]. Внутриутробная краснуха может сочетаться с синдромом Дауна [22].

Поскольку известно, что после 16, а особенно, после 20 недель беременности организм плода способен к самостоятельному синтезу противовирусных антител, диагноз врожденной краснухи может быть поставлен при обнаружении специфических IgM-антител при кордоцентезе. Обнаружение при этом IgG-антител в титре выше материнского также свидетельствует о внутриутробном инфицировании (табл. 4).

Ребенку (новорожденному), у которого обнаружены IgM-антитела к вирусу краснухи, но отсутствуют клинические симптомы, характерные для СВК, а мать в период беременности перенесла краснуху или заболевание, подозрительное на нее, ставят диагноз врожденная краснушная инфекция.

При исследовании методом ОТ-ПЦР клинического материала от матери и новорожденного, положительный результат у матери и отрицательный у ребенка указывают на начальный период заболевания и на отсутствие трансплацентарной передачи вируса или невысокую вирусемию у ребенка [22]. Если индекс авидности у новорожденного ниже, чем у матери, можно предположить развитие заболевания у плода или ошибку лабораторной диагностики.

СВК регистрируется при рождении лишь у 15–20% детей, родившихся от матерей с документированной краснухой во время беременности. Однако наблюдения за этими детьми на протяжении ряда лет показывают, что тяжелая врожденная патология (глухота, отставание в развитии, диабет и др.) выявляется у 85–90% [21, 57]. Было установлено, что в 50% случаев детям с СВК инвалидность установлена в течение первых двух лет жизни [33].

Важной частью эпидемиологического надзора за инфекцией, управляемой средствами вакцинопрофилактики, является дифференцирование эндемичных и завозных штаммов. С этой целью ВОЗ рекомендует определять генотип вируса краснухи [75].

Для рутинного молекулярного эпидемиологического анализа используют участок E1 гена вируса краснухи длиной 739 нуклеотидов (8731–9469) [14]. Начиная с 1960-х гг. в коллекции Международного генетического банка Национального центра биотехнологической информации (Национальный институт здоровья, США) собраны изоляты и референс-штаммы вируса краснухи из 40 стран мира [79]. Нуклеотидные последовательности РНК ряда штаммов, в том числе отечественного вакцинного штамма «Орлов В» [18], полностью расшифрованы.

Выделенные к 2010 году генотипы вируса краснухи распределяются в 2 клайда. Первый клайд, ранее обозначавшийся как RG1, характеризуется малой степенью внутренней дивергенции, не превышающей 5,8%. В него входят генотипы 1a, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1h, 1i и 1j. Второй клайд, обозначавшийся ранее RG2, включает генотипы 2A, 2B и 2C, отличается от RG1 на 8,2%, и дивергенция внутри клайда составляет 8%. Генотипы из 1 клайда циркулируют повсеместно, а вирусы 2 клайда встречаются, в основном, в Евразии [73, 77]. В Российской Федерации циркулируют вирусы генотипов 1E, 2C, 1h, 1G, 2B [17].

Несмотря на уже предпринятые успешные шаги, тактика и методология лабораторной диагностики краснухи и надзора за инфекцией в целом должна быть усовершенствована, так как до сих пор имеются нерешенные проблемы. В настоящее время стандарты обязательного медицинского страхования не предусматривают обязательного обследования на внутриутробные

инфекции, а серологические методики включены исключительно качественные, что не соответствует возможностям современной медицины и препятствует оценке перспектив ребенка и прогноза исхода беременности у женщины [19]. Некоторые вопросы касаются организации надзора за краснухой. В частности, опасения вызывает тот факт, что при постановке диагноза «краснуха» в ряде случаев врачи-инфекционисты, терапевты и акушеры-гинекологи устанавливают положительный диагноз беременной, руководствуясь только однократно проведенным анализом на IgM-антитела. Кроме того, сложность вызывает необходимость соблюдения правил забора и доставки материала для генотипирования вируса в лаборатории Регионального центра по надзору за корью и краснухой.

В России регистрация случаев СВК введена в 1991 г. По данным официальной статистики, за период с 1991 до 2006 гг. число выявляемых случаев СВК колебалось от 0 в 1996 до 11 в 2006 гг. [23]. При этом, согласно математической модели, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для стран, где не проводится вакцинопрофилактика краснухи, число случаев СВК составляет 0,13% от общего числа заболевших краснухой. Следовательно, в России, на рубеже XX–XXI веков, когда уровень заболеваемости краснухой достигал 400,0 на 100 000 населения и выше, возможное число детей с СВК могло приближаться к четыремстам в год. Общеизвестно, что в РФ имеет место несоответствие показателей заболеваемости краснухой и случаев СВК, что может быть связано с большим количеством ежегодно выполняемых в России аборт, но не может быть полностью обусловлено этим фактором. То есть, вероятно, в течение ряда лет в России имели место недоучет и недостаточная выявляемость случаев СВК /ВКИ [23].

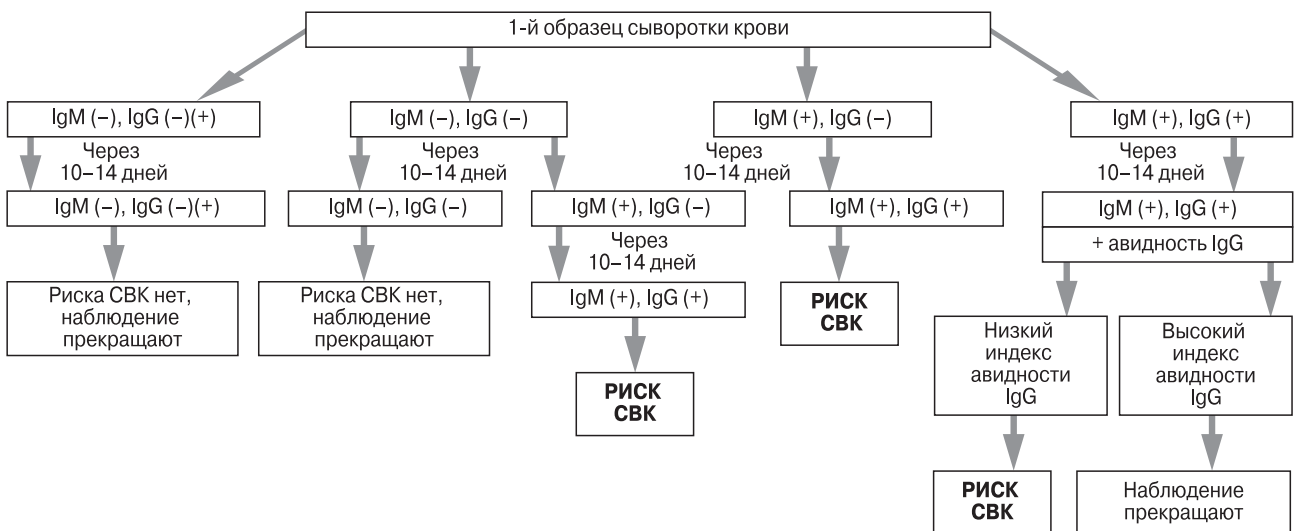


Рисунок 3. Алгоритм обследования (в ИФА) контактных по краснухе беременных женщин (НМЦ по надзору за корью и краснухой, 2010 г.)

Целесообразность профилактики краснухи определяется социально-экономической значимостью СВК, в частности высоким уровнем экономического ущерба от одного случая, который в 2009 году составил 85 192 руб. в год. В течение жизни ребенка средний экономический ущерб оценили в 5 281 953 руб. в ценах 2009 г. [33].

ВОЗ разработала стратегию элиминации инфекций, управляемых средствами вакцинопрофилактики. Задачей этой стратегии в Европейском регионе в отношении краснухи является снижение числа случаев рождения детей с СВК до уровня менее 1 на 100 000 живых новорожденных к 2015 г. [74]. Единственный эффективный способ борьбы с СВК — вакцинация.

Иммунизация против краснухи осуществляется живой аттенуированной вакциной, которая используется в виде моновакцины и комбинированно с коревым (дивакцина корь-краснуха) или с коревым и паротитным компонентами (тривакцина корь-паротит-краснуха).

Существует несколько вакцинных штаммов вируса краснухи. Большинство из них было получено после пандемии 1960–1965 гг. [56], которая охватила США, страны Европы, Северной и Южной Америки, Австралии (табл. 5).

Вакцинный штамм HPV77 и его производные оказались наиболее реактогенными, а MEQ11 — низкоиммуногенным, в связи с чем они не нашли широкого применения в практике.

Фактически в последней трети XX века применялись две моновакцины — из штамма Cendehill в Европе и из штамма Wistar RA27/3 в США [61]. Cendehill характеризуется наименьшей реактогенностью, однако Wistar RA27/3 наиболее технологичный.

Штамм Wistar RA27/3, выращиваемый на диплоидных клетках человека, обладает высокой иммуногенностью и умеренной реактогенностью. При клинических испытаниях RA27/3 сероконверсия была выше 95%, около 97% вакцинированных оставались серопозитивными до 15 лет после вакцинации [8, 41], примерно в 25% случаев наблюдалась мелкопятнистая сыпь, а в 40% — симптоматика со стороны суставов. В настоящее время этот штамм используется в большинстве применяемых лицензированных вакцинах.

Другие вакцинные штаммы — Мацуба, DCRB 19, Такахаша, Мацуура и ТО-336, используются в Японии. Штамм BRD-2 применяется в Китае [18, 70, 72].

Иммунный ответ у вакцинированных сходен с постинфекционным иммунитетом по динамике образования и спектру иммуноглобулинов. И, хотя достигаемый уровень специфических IgG- и IgM-антител ниже, чем после перенесенного заболевания, противокраснушные IgG сохраняются на протяжении двадцати и более лет [17].

Рассчитанный теоретический риск поражения плода при вакцинации живым аттенуированным вирусом краснухи составляет 0–1,6%, что почти в 2 раза меньше, чем риск патологии при нормаль-

ном течении беременности (2–3%) [39]. Случаев рождения детей с СВК от матерей, иммунизированных во время беременности, не выявлено, поэтому, хотя беременность является противопоказанием для вакцинации против краснухи, прерывание ее не рекомендовано в случае случайной иммунизации беременной женщины [17].

Экономический эффект при иммунизации против краснухи составляет \$ 1 : 7 и удваивается при использовании трехкомпонентного препарата корь-паротит-краснуха [31, 41].

В России прививка против краснухи была введена в Национальный календарь профилактических прививок в 1997 г.

Для профилактики краснухи в РФ использовались и используются зарегистрированные в установленном порядке зарубежные живые аттенуированные вакцины: моновакцины Рудивакс («Sanofi Pasteur», Франция), Эрвевакс («SmithKline Beecham Biologicals», Бельгия), индийская краснушная моновакцина и субстанция («Serum Institute of India Ltd», Индия), краснушная моновакцина Института иммунологии (Республика Хорватия), ассоциированная трехкомпонентная вакцина «Приорикс» («GlaxoSmithKline»), MMR II («Merck Sharp & Dohme»), индийская тривакцина («Serum Institute of India Ltd», Индия) [24].

При отсутствии отечественной вакцины и централизованных поставок, поначалу вакцинация осуществлялась из региональных бюджетов, в силу чего охват прививками был незначителен, и существенных изменений заболеваемости не произошло [17, 22].

Уменьшение количества случаев заболевания в 2003–2006 гг. до среднего уровня 100,0 на 100 000 населения стало результатом начавшихся в 1999–2000 гг. централизованных поставок вакцин в регионы, а также введением в 2002 г. в прививочный календарь ревакцинирующей прививки для детей 6 лет.

В настоящее время плановой вакцинации в Российской Федерации подлежат дети в возрасте 12 месяцев, 6 лет и девочки 13 лет [25]. Кроме того, в ходе выполнения Национального проекта «Здоровье» 2006–2007 гг., в национальный прививочный календарь включена дополнительная иммунизация всех детей от 1 до 17 лет, не болевших, не привитых или однократно привитых против краснухи, и девушек 18–25 лет, не болевших и не привитых ранее. В результате выполнения задач, сформулированных Национальным проектом «Здоровье», дополнительно против краснухи привито более чем 15 млн человек. Охват прививками декретированных групп населения достиг уровня 85–95% [17].

В результате иммунопрофилактики достигнуты значительные успехи в борьбе с болезнью. Показатели заболеваемости в 2009 и 2010 гг. составили 1,13 и 0,35 против 396,0 на 100 000 тысяч населения в 2001 г., то есть заболеваемость снизилась в 400 раз [18].



**ТАБЛИЦА 5. ОСНОВНЫЕ ВАКЦИННЫЕ ШТАММЫ ВИРУСА КРАСНУХИ ДЛЯ ЖИВОЙ КРАСНУШНОЙ ВАКЦИНЫ (Parkman P.D., Meyer H.M., 1969 г.)**

Штамм	Источник выделения	Способ аттенуации			Автор, страна, год
		культура клеток	количество пассажей	температура культивирования (°С)	
HPV77	Смыв из носоглотки	Первичная культура клеток почки африканской мартышки (VMK)	77	35	Parkman, США, 1966
HPV77ДЕ5	Смыв из носоглотки	VMK	77	35	Parkman, США, 1966
		первичная культура клеток утиных фибробластов	5	35	
HPV77ДК12	Смыв из носоглотки больного	VMK	77	35	Parkman, США, 1966
		первичная культура клеток почки собаки	12	35	
Cendehill	Моча больного ребенка	VMK	3	35	Princel, Бельгия, 1966
		первичная культура клеток почки кролика	51	35	
КРТ	Смыв из носоглотки больного	VMK	4	30	Takamura, Япония, 1966
		первичная культура клеток тестикул кролика	36	30	
		первичная культура клеток почки кролика	1	30	
MEQ11	Смыв из носоглотки больного	VMK	14	32	Matzuura, Япония, 1966
		амниотическая полость куриных эмбрионов	65	32	
		первичная культура клеток перепелиных фибробластов	11	32	
Wistar RA 27/3	Ткани плода при мед. аборте больной краснухой	диплоидная культура клеток фибробластов эмбриона человека (штамм WI-38)	17 25	32 30	Plotkin, США, 1967
		первичная культура клеток почки кролика	36	35	
ВРД-2	От ребенка с постнатальной краснухой	диплоидная культура клеток фибробластов эмбриона человека	30	32	Китай, 1980

Благодаря принятым мерам по надзору и контролю краснухи, Россия приблизилась к элиминации СВК. На это указывает изменение эпидемической ситуации, которая характеризуется, в том числе, снижением заболеваемости, малым распространением в очагах. Тем не менее вакцинопрофилактика краснухи связана с рядом проблем. В последние годы среди заболевших краснухой наметилась тенденция к увеличению доли взрослого населения. Вакцинация сдвигает заболеваемость приобретенной краснухой на старшие возрастные группы, что теоретически увеличивает вероятность рождения детей с множественными пороками развития [17, 18]. Имеют место ошибки клинической диагностики инфекции. Требуется дальнейшее совершенствование системы эпидемиологического надзора за краснухой у беременных. Необходим молекулярно-генетический мониторинг циркулирующих штаммов вируса краснухи. Кроме того, отсутствие доступной отечественной вакцины сдерживает достижение высокого охвата прививками декретированных контингентов.

Нельзя не отметить, что изолированный на территории России вакцинный штамм вируса краснухи был получен еще в 1979 г. (штамм «Орлов», автор — В.Н. Мешалова). В силу ряда причин штамм не был внедрен в производство, несмотря на успешное завершение клинических испытаний на детях 10–14 лет.

В 1995 г. в результате работы по восстановлению биологической активности, получен штамм «Орлов–В» (авторы — В.Н. Мешалова, И.Н. Лаврентьева), депонированный в ГКМВ и аттестованный в ГИСК им. Л.А. Тарасевича как вакцинный [18, 24]. Как было показано в доклинических испытаниях на приматах, штамм «Орлов–В» характеризуется высоким уровнем иммуногенности и низкой реактогенностью. Кроме того, установлена принадлежность штамма к генотипу 2С. Однако вакцина против краснухи на основе штамма «Орлов–В» не производится и в настоящее время.

Надзор за краснухой в будущем призван определить, может ли гнет вакцинации спровоцировать изменение генома вируса в резуль-

тате популяционной изменчивости возбудителя, несмотря на достаточную устойчивость его к мутациям? Этот вопрос обусловлен полученными данными о генетической дивергенции между штаммами вируса краснухи, выделенными в довакцинальный (1967–1997 гг.) и ранний вакцинальный (1999–2005 гг.) периоды, и после массовой иммунизации. Сравнительное изучение изолятов вируса краснухи, выделенных на территории г. Перми и Пермского края выявило увеличение показателя генетической дивергенции (с 1,15 до 3,14%) и смену подтипа вируса краснухи внутри генотипа 2С при пороге привитости, равном 460 на 1000 детей [13].

Таким образом, дальнейшее изучение вируса краснухи и его популяционной изменчивости в условиях вакцинопрофилактики является актуальным и необходимым. Последующее совершенствование надзора и контроля постнатальной краснухи и СВК на современном этапе выполнения стратегии элиминации инфекции остаются актуальными задачами отечественного здравоохранения.

## Список литературы

- Анджапаридзе О.Г., Червонский Г.И. Краснуха. — М., 1975. — 102 с.
- Анджапаридзе О.Г., Червонский Г.И., Десяткова Р.Г. Изучение иммунитета к краснухе среди женщин детородного возраста // Специфическая профилактика кори: сб. науч. тр. — Л., 1970. — С. 274–275.
- Антипова А.Ю. Вирус краснухи и его тератогенное действие. Патогенез, клиника, диагностика, профилактика синдрома врожденной краснухи. Сообщение 1. Вирус краснухи: молекулярно-биологические свойства // Инфекц. иммун. — 2011. — Т. 1, № 1. — С. 23–28.
- Бичурина М.А., Антипова А.Ю., Москалева Т.Н., Качнов В.А. К вопросу о совершенствовании диагностики краснухи у лиц с экзантемными заболеваниями // Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями: материалы междунар. конф. / Под ред. А.Б. Жебуруна. — СПб.: ФГУН НИИЭМ имени Пастера Роспотребнадзора, 2010. — С. 49.
- Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — Т. 9, № 3. — С. 61–71.
- Вашукова С.С., Макарова Н.Г. Лабораторная диагностика внутриутробных инфекций у беременных. Алгоритмы тестирования // Лабораторная диагностика инфекционных вирусных заболеваний: сб. тр. к 10-летию основания СПб ГУЗ «Городской диагностический центр (вирусологический)». — СПб., 2002. — С. 33–53.
- Висницкий Н.Н., Рыкушин Ю.П. Актуальные проблемы диагностики и профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи: Материалы науч.-практ. конф. — М.: 1992. — С. 39–41.
- ВОЗ. Новости эпидемии. Вакцины против краснухи // Еженедельник эпидемиологии. — 2000. — Т. 75, № 20. — С. 161–172.
- Десяткова Р.Г. Использование разработанной ИФА тест-системы для выявления антител к вирусу краснухи в диагностике и сероэпидемиологических исследованиях // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: сб. науч. тр. — Свердловск, 1991. — С. 31–32.
- Десяткова Р.Г., Мальцева Н.Н. Актуальные проблемы диагностики и профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи: материалы науч.-практ. конф. — М., 1992. — С. 27.
- Десяткова Р.Г., Мальцева Н.Н., Ведунова С.Л., Рахимова М.С. Лабораторная диагностика краснухи // М.-СПб.: Pasteur Merieux Connaught, 1998. — С. 7–12.
- Зверев В.В., Десяткова Р.Г., Ярулин В.Р. и др. Изменчивость штаммов вируса краснухи, циркулирующих в г. Москве // Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней: сб. науч. тр. РМАПО ГОУ ВУМЦ МЗ РФ. — М., 2002. — Вып. 5. — С. 154–158.
- Инфекционная заболеваемость в Северо-Западном федеральном округе России. Закономерности и особенности эпидемического процесса в современный период: Аналит. обзор. — СПб.: Феникс, 2007. — С. 26–38.
- Информационное письмо №\_64\_08022008 руководителем региональных центров по надзору за корью от руководителя ННМЦ, Региональной референс-лаборатории ВОЗ, д.б.н., профессора Тихоновой Н.Т. — ФГУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 2008.
- Иммуноферментный анализ: Пер. с англ. / Под ред. Т. Нго и Г. Ленхоффа. — М.: Мир. — 1988. — 446 с.
- Кривицкая В.З., Бузицкая Ж.В., Максакова В.Л., Позднякова М.Г., Соминина А.А., Цыбалова Л.М. Определение диагностических параметров отечественных иммуноферментных тест-систем при сравнении с зарубежными аналогами при выявлении антител к вирусу краснухи в сыворотках крови // Клин. лаб. диагностика. — 2010. — Т. 2. — С. 35–39.
- Краснуха: эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика в условиях sporadicческой заболеваемости: Аналит. обзор. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2010. — 68 с.
- Лаврентьева И.Н. Штамм «Орлов-Д» для получения живой аттенуированной вакцины против краснухи: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. — 328 с.
- Лобзин Ю.В., Васильев В.В., Скрипченко Н.В., Иванова В.В., Бабаченко И.В., Техова И.Г. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России // Журн. инфектол. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14–24.
- Львов Д.К., Урываев Л.В. Семейство *Togaviridae* // Медицинская вирусология: Руководство / Под ред. Д.К. Львова. — М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. — С. 217–224.

21. Лялина Л.В., Бичурина М.А., Бреус Е.И., Хрусталева Н. Изучение распространенности синдрома врожденной краснухи среди детей с врожденными пороками развития в Санкт-Петербурге // ЭпиНорт. — 2009. — Т. 10, № 1. — С. 6–11.
22. Малкова Е.М., Егошина Н.М., Петрова И.Д., Терещенко И.П., Минакова Ю.В., Голубина Е.А., Тюников Г.И., Яшина Л.Н., Хохлова З.А., Помогаева А.П., Петров В.С. Маркеры краснухи у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде и их матерей // Medline.ru. Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 9, ст. 28. — С. 312–322. — Режим доступа: [http://www.medline.ru/public/pdf/9\\_028.pdf](http://www.medline.ru/public/pdf/9_028.pdf). — Загл. с экрана.
23. Носик Н.Н., Стаханова В.М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 70–78.
24. Перечень отечественных и зарубежных вакцин против кори, эпидемического паротита и краснухи, зарегистрированных в Российской Федерации // Вакцинация. — 2006. — Т. 4, № 46. — С. 9.
25. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития № 673 от 30.10.2007 г. «О внесении изменений и дополнений в Приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 “О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям”». — 3 с.
26. Профилактика инфекционных заболеваний. Инфекции дыхательных путей. Эпидемиологический надзор за врожденной краснухой: МУ 3.1.2.2356-08: утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 25.04.2008. — М., 2008. — 47 с.
27. Рогушина Н.Л., Самодова О.В., Титова Л.В., Шишко Л.А. Выявление маркеров врожденной краснухи в группе умерших плодов и новорожденных // Журн. инфектол. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 150.
28. Руководство по лабораторной диагностике кори и краснухи. Вторая редакция. — 2005. — 115 с. — Режим доступа: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/LabManualFinalRussianV.pdf](http://www.who.int/immunization_monitoring/LabManualFinalRussianV.pdf). — Загл. с экрана.
29. Руководство по организации эпидемиологического надзора за корью и врожденной краснушной инфекцией в европейском регионе ВОЗ: пер. с англ. — Женева: ВОЗ, 2003. — 80 с.
30. Семенов В.М., Азаренок К.С., Дмитриченко Т.И., Жаворонок С.В. Диагностика краснушной инфекции у беременных женщин // Лаб. дело. — 1999. — Т. 6. — С. 69–72.
31. Семериков В.В., Лаврентьева И.Н., Таточенко В.К., Нисевич Л.Л., Фельдблюм И.В., Краснуха. — Пермь—СПб.—М.: ИПК «Звезда», 2002. — 175 с.
32. Тимаков В.Д. Зуев В.А. Врожденная краснуха // Медленные инфекции. — М.: Медицина, 1977. — С. 79–93.
33. Фельдблюм И.В., Мокова Н.Н., Сармометов Е.В., Девятков М.Ю, Семериков В.В. Эпидемиология, социальная и экономическая значимость синдрома врожденной краснухи в Пермском крае // Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями: материалы междунаучной конф. / Под ред. А.Б. Жебруна. — СПб.: ФГУН НИИЭМ имени Пастера Роспотребнадзора, 2010. — С. 81.
34. Эпидемиологический надзор за врожденной краснухой: Метод. указания. МУ 3.1.2.2356-08 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 25.04.2008).
35. Эпштейн-Литвак Р.В., Мастюкова Ю.Н. Серологические методы исследования // Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования; под ред. М.О. Биргера. — 3-е изд., переработ. и доп. — М.: Медицина, 1982. — С. 126–163.
36. Юминова Н.В. Диагностика краснухи в Российской Федерации. — Режим доступа: [http://www.epidemiolog.ru/diagnost/detail.php?ELEMENT\\_ID=4420](http://www.epidemiolog.ru/diagnost/detail.php?ELEMENT_ID=4420). — Загл. с экрана.
37. Юминова Н.В., Александр С.К., Зверев В.В. Диагностика кори, эпидемического паротита и краснухи // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2002. — № 2. — С. 23–25.
38. Alford C.A. Rubella: infectious diseases of the fetus and newborn infants // Philadelphia, 1976. — P. 71–106.
39. Badilla X., Morice A., Avila-Aguero M.L., Saenz E., Cerda I., Reef S., Castillo-Solórzano C. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2007. — Vol. 26, N 9. — P. 830–835.
40. Best J.M., Thomson A., Nores J.R., O’Shea S., Banatvala J.E. Rubella virus strains show no major antigenic differences // *Intervirology.* — 1992. — Vol. 34. — P. 164–168.
41. Bloom B.R., Widdus R. Vaccine visions and their global impact // *Nature Medicine. Vaccine Supplement.* — 1998. — Vol. 4. — P. 480–484.
42. Brown G.C., Maassab H.F., Veronelli J.A. Rubella antibodies in human serum: detection by the indirect fluorescent antibody technic // *Science.* — 1964. — Vol. 145. — P. 943–945.
43. Carman W., Williamson C., Cunliff B.A., Kidd A.H. Reverse transcription and subsequent DNA amplification of rubella virus RNA // *J. Virol. Methods.* — 1989. — Vol. 25, N 1. — P. 21–29.
44. Chang T.W. Rubella reinfection and intrauterine involvement // *J. Pediatr.* — 1974. — Vol. 84. — P. 617.
45. Chaye H.H., Chong P., Triplet B., Brush B., Gillam S. Localization of the virus neutralizing and hemagglutinin epitopes of E1 glycoprotein of rubella virus // *Virology.* — 1992. — Vol. 189. — P. 483–492.
46. Chaye H.H., Mauracher C.A., Tingle A.J., Gillam S. Cellular and humoral immune responses to rubella virus structural proteins E1, E2, and C // *J. Clin. Microbiol.* — 1992. — Vol. 30. — P. 2323–2329.
47. Cooper L.Z., Krugman S. Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella // *Arch. Ophthalmol.* — 1967. — Vol. 77. — P. 434–439.
48. Eggerding F.A., Peters J., Lee R.K., Inderlied C.B. Detection of rubella virus gene sequences by enzymatic amplification and direct sequencing of amplified

- DNA // *J. Clin. Microbiol.* — 1991. — Vol. 29, N 5. — P. 945–952.
49. Filipenko D., Hobman T., MacDonald A. In situ detection of rubella RNA and antigens in cultured cells // *J. Med. Virol.* — 1988. — Vol. 22, N 1. — P. 109–118.
50. Furesz J., Moreau P., Varosh W.A. A micro tissue 124 culture test for titration and neutralization of rubella virus // *Can. J. Microbiol.* — 1969. — Vol. 15. — P. 67–71.
51. Horvaht L., Lebar W. // *Abstr. Annu. Meet. Amer. Soc. Microbiol.* 87th. Atlanta: March 1–6, 1987: Washington D.C. — P. 364.
52. Huygelen C., Peetermans J. Attenuation of rubella virus by serial passage in primary rabbit kidney cell culture. II. Experiments in animals // *Arch. Fur Virusforsch.* — 1967. — Vol. 21. — P. 357–365.
53. Jin L., Thomas, B. Application of molecular and serological assays to case based investigations of rubella and congenital rubella syndrome // *J. Med. Virol.* — 2007. — Vol. 79, N 7. — P. 1017–1024.
54. Johnstone P., Bosma T.J., Whitby E.J., Best J.M., Sanders P.G. Detection of the 5' region of the rubella virus in clinical samples by polymerase chain reaction // *Clin. Diagn. Virol.* — 1996. — Vol. 5. — P. 55–60.
55. Kurtz J., Mortimer P., Morgan-Capner P., Shafi M., White G. Rubella antibody measured by radial haemolysis: characteristics and performance of a simple screening method for use in diagnostic laboratories // *J. Hyg. (Camb).* — 1980. — Vol. 84. — P. 213–222.
56. Menser M.A., Harley J.D., Hertzberg R., Dorman D.C., Murphy A.M. Persistence of virus in lens for three years after prenatal rubella // *Lancet.* — 1967. — Vol. 2, N 7512. — P. 387–388.
57. Miller E., Craddock-Watson J.E., Pollock T.M. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy // *Lancet.* — 1982. — Vol. 2. — P. 781.
58. Negro Ponzi A., Merlino C., Angeretti A., Penna R. Virus-specific polymeric immunoglobulin A antibodies in serum from patients with rubella, measles, varicella, and herpes zoster virus infections // *J. Clin. Microbiol.* — 1985. — Vol. 22, N 4. — P. 505–509.
59. Plotkin S.A. Birth and death of congenital rubella syndrom / *JAMA.* — 1984. — Vol. 251, N 15. — P. 2003–2004.
60. Plotkin S.A., Farquhar J., Katz M., Ingalls T.H. A new attenuated rubella virus grown in human fibroblasts: evidence for reduced nasopharyngeal excretion // *Am. J. Epidemiol.* — 1967. — Vol. 86. — P. 468–477.
61. Parkman P.D., Meyer H.M. Prospects for a rubella-virus vaccine // *Prigr. Med. Virol.* — 1969. — Vol. 11. — P. 80–160.
62. Parkman P.D., Meyer H.M., Kirschstein B.L. Attenuated rubella virus. I. Development and laboratory characterization // *N. Engl. J. Med.* — 1966. — Vol. 275. — P. 579–574.
63. Schmidt, N. J., Lennette E.H., Woodie J.D., Ho H.H. Identification of rubella virus isolates by immunofluorescent staining, and a comparison of the sensitivity of three cell culture systems for recovery of virus // *J. Lab. Clin. Med.* — 1966. — Vol. 68. — P. 502–509.
64. Sever J.L. Rubella // *Conf. Clin. Med. J.* — 1967. — Vol. 131, N 5. — P. 700–703.
65. Shendzel L. P. Rubella immunity defining the level of protective antibody // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1996. — Vol. 5. — P. 21–26.
66. Skendz L.P. Rubella immunity: level of protective antibody // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1996. — Vol. 106. — P. 170–174.
67. Stewart G.L., Parkman P.D., Hopps H.E., Douglas R.D., Hamilton J.P., Meyer H.M. Rubella-virus hemagglutination-inhibition test // *N. Engl. J. Med.* — 1967. — Vol. 276, N 10. — P. 554–557.
68. Väänänen P., Vaheri A. Hemolysis-in-gel test in immunity surveys diagnosis of rubella // *J. Med. Virol.* — 1979. — Vol. 3, N 4. — P. 245–252.
69. Urquhart C.E.D., Carson H.G. Laboratory policy for rubella screening // *Lancet.* — 1982. — Vol. 8309. — P. 1226.
70. Usonis V., Bakasenas V., Chitour K., Clemens R. Comparative study of reactogenicity and immunogenicity of new and established measles, mumps and rubella vaccines in healthy children // *Infection.* — 1998. — Vol. 26, N 4. — P. 222–226.
71. Weissfeld A., Sonnenwirth A. New latex agglutination test assay for rapid determination of rubella immune status // *J. Clin. Microbiol.* — 1982. — Vol. 16, N 5. — P. 971–972.
72. WHO. Accelerated control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome. Brasil // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2002. — Vol. 77. — P. 169–175.
73. WHO. Global distribution of measles and rubella genotypes // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2006. — Vol. 81. — P. 469–480.
74. WHO. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. — 2nd ed. — Geneva, 2006. — 100 p.
75. WHO. Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2005. — Vol. 80. — P. 126–132.
76. Woods W.A., Johnson R.T., Hostetler D.D., Lepow M.L., Robbins F.C. Immunofluorescent studies on rubella-infected tissue cultures and human tissues // *J. Immunol.* — 1966. — Vol. 96. — P. 253–260.
77. Zheng D.-P. Update of standard nomenclature for wild-type rubella viruses, 2007 // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2007. — Vol. 82, N 4. — P. 216–222.
78. Zheng D.-P., Katow Sh., Abernathy E.S., Song Ki-J., Xu W.-B., Yarulin V., Desjatskova R.G., Aboudy Y., Enders G., Croxson M. Global distribution of Rubella virus genotypes // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 9, N 12. — P. 1523–1530.
79. Zhou Y. Genomic analysis of diverse rubella virus genotypes // *J. Gen. Virol.* — 2007. — Vol. 88. — P. 932–941.