

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР ЭКСТРЕННОЙ И РАДИАЦИОННОЙ
МЕДИЦИНЫ ИМ. А.М. НИКИФОРОВА» МЧС РОССИИ

На правах рукописи

ЕРЕЩЕНКО АЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА

**ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ФОРМИРОВАНИЯ
ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К
ВИРУСУ КОРИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук профессор
Гусякова Оксана Анатольевна**

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Лабораторные методы диагностики и оценки поствакцинального гуморального иммунитета вирусных вакциноуправляемых инфекций с аэрозольным механизмом передачи.....	13
1.2 Альтернативные биомаркеры – предикторы эффективности вакцинации.....	23
1.3 Проблема интерпретации результатов определения специфических антител у здоровых лиц.....	29
Резюме.....	33
ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	35
2.1 Характеристика обследуемого контингента.....	35
2.2 Лабораторные методы исследований.....	38
2.2.1 Определение содержания метаболических показателей.....	38
2.2.2 Определение содержания белковых фракций.....	40
2.2.3 Определение содержания неспецифических и специфических иммунологических параметров.....	40
2.2.4 Установление референтных интервалов.....	43
2.3 Статистическая обработка полученных результатов.....	45
ГЛАВА III ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОКОРЕВОВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	
3.1 Возрастные особенности противокореевого иммунитета у медицинских работников.....	47
3.2 Динамика формирования гуморального противокореевого иммунитета в ответ на вакцинацию.....	55

ГЛАВА IV УСТАНОВЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ДЛЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	64
4.1 Особенности иммунологических параметров крови медицинских работников	64
4.2 Установление референтных интервалов иммунологических параметров крови для медицинских работников	65
ГЛАВА V ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВАКЦИНАЦИЮ ПРОТИВ КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	77
5.1 Особенности биохимических и иммунологических показателей крови у медицинских работников в зависимости от возраста и наличия противокорьевого иммунитета	77
5.2 Анализ содержания биохимических и иммунологических показателей в сыворотке крови в динамике вакцинации	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	112
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Современные методы лабораторной диагностики дают широкие возможности для оценки иммунного статуса организма и изучения механизмов развития специфического поствакцинального гуморального иммунитета [11, 37, 87, 94, 96, 100, 116, 117, 169, 200]. Однако, лабораторный мониторинг эффективности вакцинопрофилактики проводится лишь в определенных группах лиц и в отношении узкого спектра инфекций [6, 26, 39, 40, 41]. Традиционно эффективность вакцинации принято оценивать по статистическим эпидемиологическим показателям (процент охвата прививками, уровень заболеваемости и др.) [49]. В среднем доля лиц, не ответивших на вакцинацию выработкой достаточного уровня специфических антител, составляет 10% [12, 24, 47, 66]. Их накопление в популяции может привести к вспышкам инфекций, особенно таких высококонтагиозных, как корь. При этом эпидемиологические критерии эффективности проведения вакцинации не позволяют оперативно выявить лиц с несформированным поствакцинальным иммунитетом или спрогнозировать вакцинальные неудачи. Изучение закономерностей внутри- и межиндивидуальных колебаний показателей иммунитета и других параметров крови, в том числе биохимических, у вакцинированных лиц, как правило, не проводится. В связи с этим, определение неспецифических и специфических иммунологических и биохимических показателей формирования поствакцинального иммунитета приобретает особую значимость в лабораторном контроле результатов иммунопрофилактики.

Одна из задач Программы "Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации" (2016-2020 гг.) [57] заключается в осуществлении серомониторинга напряженности коллективного иммунитета к кори в различных декретированных группах населения, одной из которых являются медицинские работники [28]. По сравнению с популяцией в целом, риск

заражения корью у медицинских работников значительно выше [13, 20, 67, 72]. Отсутствие иммунитета после вакцинации является фактором риска для медицинского работника, поскольку повышается вероятность его заражения от пациентов [58]. Кроме того, серонегативные медицинские работники могут стать источником инфекции и подвергнуть риску заражения своих коллег и пациентов. Согласно Постановлению Правительства РФ № 825 от 15 июля 1999 г. «Об утверждении перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок», в случае отказа от вакцинации медицинский работник может быть отстранен от своих профессиональных обязанностей. В ряде стран придерживаются политики обязательной вакцинации с последующим увольнением в случае отказа от иммунизации [13]. Однако порядок действий работодателя при обнаружении лиц, не ответивших на вакцинацию, никак не регламентирован. Помимо этого, в нормативной документации и инструкциях к иммунобиологическим препаратам отсутствует информация о необходимости проведения дополнительной иммунизации вакцинированных лиц, в сыворотке крови которых не определяются специфические антитела. Таким образом, определение возможных предикторов вакцинальных неудач среди иммунологических и биохимических параметров крови для отдельных контингентов в динамике проведения вакцинации против кори является перспективным направлением инфекционной иммунологии.

Не менее важная задача лабораторной медицины в области обеспечения качества инфекционной безопасности населения – обеспечение высокого качества лабораторных реагентов для контроля успешности проведения иммунизации. На данный момент существует множество высокочувствительных и специфичных тест-систем для выявления поствакцинальных антител, однако имеется проблема в интерпретации результатов данных исследований у здоровых лиц. Согласно нормативным

документам, рекомендуется ориентироваться на границы, указанные производителями реагентов. Данные границы, как правило, отражают лишь аналитические характеристики тест-систем и не имеют связи с определением специфических антител у референтных групп, сформированных с учетом критериев, способных повлиять на формирование поствакцинального гуморального иммунитета (возраст, профессия и т.д.) [6, 18, 75].

Формирование адекватных референтных интервалов по данным Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), является одной из актуальных задач персонализированной медицины, решение которой позволит сформировать индивидуальный подход к лабораторному мониторингу выработки поствакцинальных антител для корректной оценки эффективности проведения вакцинации.

Степень научной разработанности темы исследования. В литературе представлены данные о влиянии отдельных факторов, способных внести корректирующее воздействие на формирование протективного уровня искусственного приобретенного иммунитета. В большей или меньшей степени изучены факторы, которые могут оказать воздействие на иммуногенность вакцины [143]. Достижение необходимого эффекта проведения вакцинопрофилактики обусловлено несколькими факторами: качеством вакцины, соблюдением требований к условиям ее хранения и транспортировки, проведением вакцинации согласно утвержденному графику, состоянием здоровья пациента, наличием ятрогенных интерференций [6, 8, 29, 41, 42, 63, 74, 84]. Тем не менее, несмотря на разработку качественных вакцин и режимов проведения иммунопрофилактики, встречаются лица, которые не отвечают на введение вакцины формированием защитного уровня специфических антител [197]. То есть факторы, связанные с объектом применения вакцинации, изучены в значительно меньшей степени [29, 204].

Сведения о метаболических, иммунологических или генетических предпосылках формирования адекватного гуморального иммунного ответа на вакцинацию представлены единичными разрозненными исследованиями [156, 197]. Имеются данные о метаболитах-предикторах эффективности поствакцинального иммунного ответа [10, 120, 133, 140, 182, 185, 201], но не для противокоревой вакцинации.

Широко представлены работы, отражающие опыт установления референтных интервалов для различных лабораторных показателей, но, как правило, они касаются гематологических и биохимических исследований [18, 31, 34, 54, 59], а не инфекционной иммунологии.

Цель исследования: определить клинико-лабораторные критерии для оценки формирования поствакцинального гуморального противокоревых иммунитета у медицинских работников.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние противокоревых гуморальных иммунитета у медицинских работников в зависимости от возраста.
2. Разработать референтные интервалы противокоревых иммуноглобулинов G для медицинских работников с учетом возраста для принятия решения о необходимости ревакцинации против кори.
3. Выявить особенности биохимических и иммунологических показателей сыворотки крови (содержание суммарных иммуноглобулинов G, M, A, интерферона- γ , интерлейкина-6, С-реактивного белка, общего белка, общего билирубина, мочевины, креатинина, белковых фракций, активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы) у медицинских работников в зависимости от возраста и наличия противокоревых гуморальных иммунитета.
4. Оценить динамику изменений биохимических и иммунологических параметров сыворотки крови в процессе проведения вакцинации против кори у медицинских работников.

5. Определить потенциальные лабораторные предикторы вакцинальных неудач при проведении вакцинации против кори у медицинских работников.

Научная новизна.

Обоснованы и установлены референтные интервалы для показателей суммарных иммуноглобулинов А, М, G, противокоревых иммуноглобулинов G в сыворотке крови для медицинских работников.

Дополнены сведения об иммунологических особенностях параметров сыворотки крови у медицинских работников.

Впервые разработан способ определения необходимости ревакцинации против кори у медицинских работников (Патент РФ №2752144).

Представлен блок новых данных об особенностях биохимических и иммунологических параметрах сыворотки крови в зависимости от возраста и периода вакцинации против кори у медицинских работников.

Определены дополнительные маркеры-предикторы эффективности выработки иммуноглобулинов G к вирусу кори у медицинских работников.

Разработан алгоритм прогнозирования вакцинальных неудач у медицинских работников при вакцинации против кори.

Теоретическая и практическая значимость работы. Показана диагностическая значимость определения содержания интерферона- γ , суммарных иммуноглобулинов G и M, общего билирубина, активности аланинаминотрансферазы на различных этапах иммунизации в качестве дополнительных маркеров-предикторов вакцинальных неудач при проведении вакцинации против кори, что может быть использовано для выявления групп риска с недостаточным уровнем противокоревых антител среди медицинских работников.

Установлена диагностическая значимость определения содержания в сыворотке крови интерферона- γ до вакцинации и иммуноглобулинов G к вирусу кори после первой вакцинации для прогнозирования как первичных, так и вторичных вакцинальных неудач, что может быть использовано при

проведении плановых и экстренных противоэпидемических мероприятий среди медицинских работников.

Теоретически обоснована возможность использования разработанного алгоритма прогнозирования вакцинальных неудач у медицинских работников при вакцинации к вирусу кори, врачом-терапевтом и иммунологом при проведении плановых и экстренных профилактических мероприятий.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено с соблюдением всех правил проведения научных исследований и международных и российских этических принципов и норм. Для достижения цели и решения задач исследования применялись теоретические, эмпирические и специальные методы научного познания. Для обоснования основных положений были использованы анализ литературы, изучение нормативных документов, лабораторные и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Преобладание в возрастной структуре серонегативных к вирусу кори лиц представителей молодого возраста обуславливают целесообразность разработки референтных интервалов для противокоревых иммуноглобулинов G с учетом возраста.
2. При достаточном уровне сформированного поствакцинального иммунитета у медицинских работников средние значения противокоревых иммуноглобулинов G снижаются за трехлетний период в 1,9 раза. В зависимости от наличия противокорьевого гуморального иммунитета и этапа вакцинации в различных возрастных группах выявлены различия в содержании суммарных иммуноглобулинов G, M и A, интерферона- γ , общего белка, альбумина, общего билирубина, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.
3. При прогнозировании неудач при вакцинации против кори у медицинских работников в качестве вспомогательной методики могут применяться

прогностические модели, значимыми показателями которых являются интерферон- γ до вакцинации и иммуноглобулины G к вирусу кори после первой вакцинации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность полученных результатов обеспечена анализом современной зарубежной и отечественной литературы по тематике проблемы, достаточным объемом выборок обследованных лиц, использованием современных методов исследования и корректной статистической обработкой полученных результатов.

Результаты исследований были представлены на V Юбилейном Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2019), XVII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, посвященной 75-летию ЮУГМУ (Челябинск, 2019), III Межрегиональной с международным участием научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики заболеваний» (Самара, 2019), Научно-практической конференции «Современные методы лабораторной диагностики: технологии и клиническая значимость», посвященной 100-летию СамГМУ в рамках тридцать пятой образовательной недели (Самара, 2019), X юбилейной межрегиональной научно-практической online конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях» (Саратов, 2020), 30-м Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Париж, 2020), научно-практической конференции «Актуальные вопросы лабораторной медицины» (Самара, 2021), научно-практической конференции «Актуальные вопросы качества высокотехнологичных лабораторных методов исследования» (Самара, 2022), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2022: Молодые ученые –

медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины. SIMS – 2022: Samara International Medical Science» (Самара, 2022).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 7 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований, 4 статьи - в международной базе Scopus; получен 1 патент РФ на изобретение.

Личный вклад автора. Диссертант непосредственно участвовал на всех этапах проведения исследования. Формулировка цели и задач, разработка дизайна исследования проводились совместно с научным руководителем д.м.н., доцентом Гусяковой О.А. Подбор и анализ зарубежных и отечественных литературных источников и нормативных документов по теме диссертационного исследования, проведение лабораторных исследований, формирование базы данных полученных результатов с последующим статистическим анализом, написание текста диссертации выполнены диссертантом самостоятельно. Подготовка публикаций и докладов по теме исследования выполнена совместно с сотрудниками кафедр ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Тема диссертационного исследования, его актуальность, цель и задачи, использованные материалы и методы, полученные результаты, их обсуждение, выводы и практические рекомендации соответствуют паспорту специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (пункты 1,2,4, 7).

Внедрение результатов в практику. Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности клинико-диагностических лабораторий Клиник ФГБОУ ВО «Самарский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой». Результаты проведенного исследования также используются для теоретической и практической подготовки медицинских кадров на додипломном и постдипломном уровне на кафедре фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, глав собственных данных – 3, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 16 рисунками. Список литературы состоит из 204 источников, из них 84– отечественные, 120– зарубежные.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Лабораторные методы диагностики и оценки поствакцинального гуморального иммунитета вирусных вакциноуправляемых инфекций с аэрозольным механизмом передачи

К вирусным вакциноуправляемым инфекциям с аэрозольным механизмом передачи относятся корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, грипп. [8]. С 2019 года к этой группе также можно отнести коронавирусную инфекцию COVID-19. За исключением последней инфекции при типичном клиническом течении данных заболеваний постановка диагноза не вызывает затруднений ввиду наличия характерных симптомов. Например, наличие определенного типа сыпи характерно для кори, краснухи и ветряной оспы; поражение железистых органов (преимущественно слюнных желез) – для эпидемического паротита, выраженный синдром интоксикации в сочетании с высокой лихорадкой – для гриппа. Однако, в последнее время, в условиях увеличения охвата вакцинацией и последующего снижения заболеваемости, а также наличием лиц с нарушением иммунного ответа, в ряде случаев возникают трудности в постановке данных диагнозов ввиду распространенности субклинических форм, увеличения периода инкубации, снижении выраженности симптомов, появления атипичных форм[9]. Лабораторные методы исследования, являясь высокочувствительными и специфичными, играют решающую роль не только в дифференциальной диагностике инфекционных заболеваний, но и в определении тактики лечения (своевременном назначении противовирусной терапии и предотвращении необоснованного приема антибактериальных препаратов)[83, 101].

Традиционно «золотым стандартом» лабораторного подтверждения вирусных инфекций является вирусологический метод, заключающийся в

выделении вируса из биологического материала и обнаружении его цитопатического действия на культурах клеток или тканей. Так, для диагностики кори и краснухи Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует использовать культуру клеток Vero/SLAM. Она представляет собой клетки Vero, на поверхности которых в результате модификации появились сигнальные лимфоцитактивирующие молекулы (Signaling lymphocytic activation molecule – SLAM). Данные молекулы экспрессируются на поверхности Т и В лимфоцитов и являются клеточными рецепторами для вируса кори [150]. Для диагностики гриппа данным методом применяют куриные эмбрионы. При обнаружении возбудителя ветряной оспы, выделенный из везикулярной жидкости вирус наслаивают на монослой эмбриональных фибробластов легких человека. Ввиду слабой цитопатической активности некоторых из этих вирусов (краснухи, эпидемического паротита), необходимо применение дополнительных методов визуализации наличия вируса, таких как иммунофлуоресцентный и иммуноколориметрический методы [23].

Безусловным преимуществом вирусологического метода является его точность и информативность, возможность его применения как для идентификации диких штаммов вирусов, так и для производства вакцин и противовирусных препаратов [25]. Однако, его длительность (не менее 3 недель) и трудоемкость, требование больших материальных затрат для обеспечения специальных условий работы и квалификации персонала, низкая производительность, почти полное отсутствие возможности автоматизации делает невозможным его применение для оперативной рутинной диагностики [43]. Помимо этого, для данного метода применяются высокие требования к организации преаналитического этапа по выбору типа и сбору клинического материала, условиям его хранения и срокам доставки в специализированную лабораторию.

Альтернативой вирусологическому методу стали молекулярно-генетические исследования [38, 160, 163, 173, 175, 183]. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на данный момент является методом выбора для обнаружения возбудителей многих вирусных инфекций. Также данный метод применяют для определения генетических характеристик диких штаммов вирусов и обнаружения их геномных мутаций [108, 113]. Первоочередным фактором, обуславливающим успешность применения методики, является качество сбора образца и достижение стандартных условий и характеристик реагентов, применяемых для хранения и транспортировки биоматериала [104, 108, 113, 118, 144].

Преимуществом данного метода является его высокая чувствительность и скорость выполнения анализа. Тем не менее, перекрестная контаминация для некоторых возбудителей при проведении ПЦР представляет серьезную проблему, особенно в отсутствие жестких лабораторных стандартов, которые необходимо установить, постоянно контролировать и поддерживать. Единая стандартизованная универсальная методика пока не разработана, поэтому данный метод, как правило, также применяется лишь в специализированных лабораториях. Ограничением метода является необходимость дорогостоящего оборудования и особые требования к организации помещений в лаборатории.

Одним из методов ускоренной ПЦР-диагностики, расцвет которой пришелся на период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, стала петлевая изотермическая амплификация LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) [82, 147]. Анализ проводится при постоянной температуре (обычно 60–65 °C), с использованием трех пар праймеров – внутренних и внешних, что ускоряет методику, благодаря увеличению точек начала синтеза ДНК [146, 158].

В качестве предварительного скринингового обследования могут использоваться иммунохроматографические экспресс тест-системы на

определение специфических антигенов вирусов. Как правило, процедура получения биоматериала для данного типа исследования не предполагает проведения инвазивных манипуляций [203].

Преимуществом такого тестирования является возможность его применения непосредственно в месте оказания медицинской помощи, в том числе вне лаборатории. Данная методика нашла широкое применение в период пандемии гриппа А/Н1N1 в 2009 году и нынешней пандемии COVID-19. Вероятность выявления антигенов вирусов методом иммунохроматографии выше в начальный период заболевания, что обусловлено высокой скоростью репликации вируса. Недостатком данного метода является его низкая чувствительность по сравнению с классическими методами молекулярной диагностики [33].

Как вирусологический метод, так и полимеразная цепная реакция нашли свое применение для всех вирусных вакциноуправляемых инфекций с аэрозольным механизмом передачи. Однако имеется ряд специализированных методов диагностики для отдельных инфекций. Так, для лабораторной диагностики ветряной оспы применяется микроскопическое исследование элементов сыпи, включающее в себя обнаружение многоядерных гигантских клеток при световой микроскопии содержимого везикул после окраски серебрением (мазок Тцанка). Также для данного заболевания применяется менее чувствительный по сравнению с ПЦР метод прямого флюоресцентного окрашивания антител, в котором используются моноклональные антитела к антигену вируса ветряной оспы, меченые флюоресцеином. Чувствительность данного метода составляет 60-70% [124].

Нашедшая широкое применение и технически более доступная серологическая диагностика инфекций, в том числе и вакциноуправляемых, основана на определении вирусспецифических иммуноглобулинов М (IgM) и иммуноглобулинов G (IgG) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Лабораторным основанием для постановки диагноза краснухи и кори является однократное выявление специфических IgM антител (исключая случаи, когда больной был вакцинирован против краснухи в период от 8 дней до 6 недель при отсутствии передачи вируса краснухи на данной территории или выезда больного), либо сероконверсия IgG к вирусу кори и краснухи или четырехкратное и более нарастание титров данных антител при исследовании парных сывороток в одной аналитической серии, при условии, что второй образец сыворотки крови был взят с интервалом не менее 10 дней после первого образца, собранного в острой фазе заболевания (также исключая случаи, указанные для IgM) [32, 95]. Однако обнаружение IgM к вирусу эпидемического паротита и ветряной оспы является обоснованием лишь вероятности диагноза, но не его подтверждения. Это связано с тем, что ввиду широкого охвата вакцинацией случаи эпидемического паротита у ранее вакцинированных лиц как правило связаны с вторичными вакцинальными неудачами (снижение ранее сформированного иммунитета), что может привести к замедлению вторичному иммунному ответу и как следствие замедлению выработки IgM. Помимо этого, тест-системы разных производителей для обнаружения данных аналитов значительно отличаются своей чувствительностью и специфичностью; используются разные единицы измерения для интерпретации результатов, что также может привести к расхождению оценки результатов. Таким образом? вероятность ложноотрицательного результата у ранее привитых лиц является достаточно высокой [115]. В подобных случаях предпочтение стоит отдавать молекулярным методам исследования, на результаты которых прививочный анамнез не влияет [144]. Постановка диагноза на основании иммуноферментного тестирования на вирусспецифические IgG к данным инфекциям с учетом кратности их возрастания у ранее привитых лиц также имеет ряд сложностей. Даже с учетом соблюдения временных интервалов взятия парных проб, необходимого повышения титра IgG может и не

наблюдаться в связи с интенсивностью вторичного иммунного ответа и появления IgG лишь к моменту появления характерных симптомов.

В рамках лабораторной диагностики гриппа определение вирусспецифических антител также имеет ряд ограничений, связанных со схожестью строения гемагглютининов для большого количества субтипов вируса гриппа А, что затрудняет использование этой методики для выявления субтипоспецифичных антител. [114].

Согласно методическим указаниям МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)» для получения информации об уровне иммунитета к возбудителю краснухи, кори и эпидемического паротита применяется ИФА. Формирование поствакцинального гуморального иммунитета к этим инфекциям так же имеет ряд особенностей. Например, особенностью серологического ответа на вакцинацию против краснухи является различная динамика выработки IgG к наиболее иммунологически значимым антигенам – поверхностным гликопротеинам E1 и E2 и капсидному белку С. Выработка IgG к E1 и С является доминирующим иммунным ответом при вакцинации, тогда как иммунная реакция на E2 развивается значительно позже – минимум через 3 месяца, однако сохраняются они также длительно как IgG к E1. Положительный результат на анти-E1-антитела в сочетании с отрицательным результатом на анти-E2-антитела указывают на недавнюю вакцинацию при отсутствии подозрения на инфицирование. Одновременное выявление анти-E1-IgG и анти-E2-IgG свидетельствует либо о проведенной в последние 3 месяца вакцинации, либо о поздней стадии инфекции. Таким образом, вероятность обнаружения антител к белкам E1, E2 и С в значительной степени зависит от используемого метода и характеристик тест-системы.

Для определения уровня поствакцинального гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 также имеют значение аналитические характеристики тест-системы. Поскольку вируснейтрализующие антитела в основном направлены к рецепторсвязывающему домену (receptor-binding domain – RBD) поверхностного гликопротеина S SARS-CoV-2, которые при взаимодействии с ним блокируют способность вируса связываться с вирусным рецептором ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) на поверхности клетки мишени [141], рекомендуется определение именно анти-RBD-антител [91]. Учитывая разнообразие реагентов и единиц измерения результатов, в целях унификации подходов к интерпретации полученных данных, ВОЗ утвердила международный стандарт измерения с единицей измерения BAU – «binding antibody units» («единицы связывающих антител»). На основании данных, полученных от производителей реагентов по количественному определению IgG к SARS-CoV-2, сформирована таблица пересчета условных единиц, установленных производителями данных реагентов, в международно-признанные единицы – BAU/мл [51]. Хотя ВОЗ пока еще не установила истинно защитные титры антител, однако имеются данные о том, что концентрация антител >500 BAU/мл с большой долей вероятности свидетельствует о крайне низком риске инфицирования [200].

В последнее время широкое применение получают методы комплексной оценки гуморального иммунитета одновременно к нескольким инфекциям. Например, разработан мультиплексный тест, основанный на дот-иммуноанализе на белковых иммуочипах для одновременного выявления антител к кори, краснухе, эпидемическому паротиту [37]. Преимуществом метода является его скорость, одномоментное получение количественного результата сразу по нескольким показателям, возможность применения в лабораториях, не имеющих оборудования для проведения ИФА-исследований, возможность использования маленького объема (10 мкл)

образца, что однозначно повышает вероятность использования данной методики в педиатрической практике.

Информативным дополнительным способом оценки иммунитета является определение avidности антител IgG. Данный метод позволяет дифференцировать первичные и вторичные вакцинальные неудачи [116, 134, 157]. Но и здесь есть ряд особенностей в темпе формирования высоко- и низкоавидных антител в зависимости от инфекции [1, 77, 189]. Ввиду отсутствия стандартизации, трудностей интерпретации и проведения процедуры контроля качества данной методики, могут наблюдаться расхождения в результатах исследования. Кроме того, большую роль играет время взятия биоматериала, прошедшее от момента вакцинации и индивидуальных особенностей вакцинированного [96].

Для оценки поствакцинального гуморального иммунитета имеется и целый ряд других специфических серологических тестов. Так, в отношении краснухи для этого может применяться реакция радиального гемолиза в геле [100, 179]. Метод позволяет выявлять только IgG и может применяться для определения уровня популяционного иммунитета.

«Золотым стандартом» оценки иммунного ответа против вируса ветряной оспы является иммунофлуоресцентный тест на основе мембранного антигена или латекс-агглютинации FAMA (Fluorescent-Antibody-to-Membrane-Antigen). Данный метод в отличие от ИФА валидирован клинически [11, 70]. Анализ FAMA был разработан в начале 1970-х годов как метод дифференцировки лиц, чувствительных к ветряной оспе. Тест FAMA — это иммунофлуоресцентный анализ, в котором используются клетки эмбриональных фибробластов легких человека, инфицированные нефиксированным вирусом ветряной оспы, инкубированные с разведениями сыворотки. Клетки промывают, инкубируют и исследуют с помощью флуоресцентной микроскопии [202]. Значительный прошлый опыт использования этого анализа показывает, что <3% людей заболевают

ветряной оспой после домашнего воздействия вируса, если их титр по $\text{FAMA} > 1:4$. Напротив, невакцинированные люди с титрами $\text{FAMA} < 1:4$ имеют вероятность 60-75% развития ветряной оспы после заражения в домашних условиях [25, 172]. Другой разработанный серологический тест — это ИФА-тест на гликопротеин VZV, который широко используется для оценки реакции на вакцину против ветряной оспы. Недостатком данного метода является частота ложноположительных результатов, особенно при определении низких уровней антител, что снижает его способность демонстрировать надежную корреляцию с уровнем иммунитета [145].

Оценку популяционного иммунитета к вирусу гриппа как правило проводят с использованием реакции торможения гемагглютинации (РТГА) или реакции микронеutralизации. В основе РТГА лежит подавление способности гемагглютининов вирусов гриппа, связываясь с эритроцитами, вызывать гемагглютинацию в присутствии специфических антител [190]. РТГА является более специфичным, простым и отработанным методом, протокол проведения которого регламентирован [40]. Помимо этого, установлена корреляция между титрами противогриппозных антител в РТГА и уровнем протективности иммунитета к гриппу [169]. Тем не менее, данный метод имеет ряд ограничений, связанных с качеством и типом используемых эритроцитов и в ряде исследований отмечено снижение чувствительности данной методики при обнаружении антител к антигенам вирусов птичьего гриппа [161, 184]. Данные антитела можно обнаружить с помощью реакции микронеutralизации [94]. Принцип метода основан на обнаружении уровня снижения репродукции вируса в инфицированной культуре клеток MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) в присутствии противогриппозных антител с помощью моноклональных антител, специфичных к NP-белку вируса гриппа. Метод позволяет выявлять субтипоспецифичные антитела и, в отличие от РТГА, позволяет оценивать уровень антител, реагирующих со всеми нейтрализующими эпитопами. Недостатком данного метода является

отсутствие стандартизации данной методики. Обнаружена хорошая корреляция между этими двумя методами: в РТГА протективным считается титр 1:40, что соответствует титру 1:80 в реакции нейтрализации, хотя последний не считается нормативным стандартом [190].

«Золотым стандартом» для полноценной оценки активности нейтрализующих SARS-CoV-2 антител является реакция подавления бляшкообразования [117]. Но поскольку методика подразумевает работу с живым вирусом, широкое ее применение не представляется возможным. Также описаны несколько альтернативных методик определения вируснейтрализующих антител, не требующих работы с вирусом. Это так называемые «суррогатные» тест-системы, основанные на твердофазном ИФА с рекомбинантными пептидами RBD и ACE2-рецептором [87].

Таким образом, ведущим общедоступным методом оценки поствакцинального гуморального иммунитета все же является ИФА. С его помощью можно не только установить факт наличия или отсутствия специфических противоиных инфекционных антител, но и определить их количество. Тем не менее в нормативных документах, как правило, отсутствует информация о протективном уровне антител. Зачастую имеются лишь рекомендации об использовании справочной информации, имеющейся в инструкциях тест-систем. Литературные данные относительно минимальных протективных уровней антител также неоднозначны. Так, для кори этот уровень варьирует от 0,18 МЕ/мл до 0,5 МЕ/мл [7, 135]. Вероятно, такая неоднозначность полученных результатов исследований связана с применением авторами в своих работах различных тест-систем и разницей способов оценки гуморального иммунитета, что создает проблему в формировании единого подхода к интерпретации результатов исследования у вакцинированных лиц.

1.2 Альтернативные биомаркеры – предикторы эффективности вакцинации

Одна из основных задач вакцинологии – выявить биомаркеры, достоверно отражающие вакцининоиндуцированные иммунные ответы. Биомаркер можно определить как параметр, который объективно измеряется и оценивается как индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство [128]. В широком смысле показатели эффективности вакцины можно определить как набор биомаркеров, которые статистически различаются между вакцинированными и невакцинированными людьми и указывают на индуцированные вакциной биологические реакции [171].

Новая область вакцинологии направлена на выявление показателей, которые коррелируют с эффективностью вакцины и применяются для расшифровки защитных иммунных механизмов. Корреляты защиты определяется как биомаркер или иммунный механизм, который статистически связан с иммунной защитой и характеризует ее [121, 167]. Таким образом, возможность прогнозирования эффективности вакцины тесно связана с понятием коррелятов защиты, которые могут быть охарактеризованы различными типами биомаркеров. Современные методы диагностики и новые подходы к методологиям анализа данных заметно расширились и усовершенствовались за последние несколько лет, что позволяет расширить диапазон биомаркеров, включенных в показатели эффективности вакцин [170, 186, 187].

Все больше исследований продемонстрировали, что ответ иммунных клеток на внедрение инфекционного агента, в том числе вакцининоиндуцированный, тесно связан с клеточным метаболизмом. Появилось новое направление так называемого иммунного метаболизма, занимающееся изучением взаимодействия между иммунным ответом и

клеточным метаболизмом [132, 181]. Например, установлено, что во время вирусной инвазии в метаболизме организма-хозяина часто происходят изменения, способствующие созданию оптимальной среды для вирусной репликации и сохранения реплицированных копий [139].

Так, различные липидные компоненты играют важную роль в обеспечении многих физиологических процессов. Помимо реализации структурной и энергетической функций [131], липиды также реализуют функции сигнальных молекул. Подобные функции описаны для холестерин-25-гидроксилазы (Х25Г), катализирующей реакцию превращения холестерина в 25-гидроксихолестерин (25ГХ). Недавние данные показали, что ген Х25Г принадлежит к семейству генов, стимулирующих выработку интерферонов, которые играют ключевую роль в воспалении, врожденном иммунитете и последующих адаптивных иммунных ответах через передачу сигналов интерферона [201]. Дальнейшие исследования показали, что Х25Г и 25ГХ подавляют множество высокопатогенных вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека, вирус Эбола, вирус Нипах, вирус лихорадки Рифт-Валли и вирус Зика [140]. Среди возможных противовирусных механизмов – ингибирование адгезии, проникновения и высвобождения вируса путем изменения метаболизма холестерина; подавление репликации вируса за счет прямого взаимодействия на вирус; ингибирование путем регуляции адаптивного иммунитета; активация синтеза интерферонов и других иммунных механизмов [141]. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что активность Х25Г и концентрация 25ГХ могут стать предикторами эффективности новых или существующих вакцин к вышеперечисленным инфекциям.

В исследовании Nakaya H. с соавторами также была продемонстрирована взаимосвязь активности фермента кальций/кальмодулин зависимой протеинкиназы IV (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase IV - CaMK IV) с эффективностью

вакцинопрофилактики гриппа [185]. Для лиц, вакцинированных трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа, была установлена корреляция активности данного фермента с титрами антител, обнаруженных спустя месяц после вакцинации, что в дальнейшем было использовано для точного прогнозирования титров антител. Экспрессия генов фермента СаМК IV уже на 3-й день имела обратную корреляцию с более поздними титрами антител. Далее в эксперименте было установлено, что вакцинация против гриппа мышей с дефицитом СаМК IV индуцировала повышенные титры антиген-специфических антител, что продемонстрировало роль данного фермента в регуляции гуморального ответа. Ранее было установлено, что СаМК IV также участвует в работе Т-лимфоцитов [90, 198], воспалительных реакциях [98, 178], дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток, формировании В-клеточного иммунного ответа [99].

Предикторами эффективности вакцинации также могут выступать и гормоны. Kurtis J.D. с соавторами исследовали взаимосвязь между половым развитием и устойчивостью к *Plasmodium falciparum* [133]. Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС) и тестостерон были важными независимыми предикторами устойчивости к паразитемии *P.falciparum*. Для определения влияния ДГЭАС и тестостерона на устойчивость к паразитемии и выяснения влияния этих гормонов на защитные противомаларийные иммунные реакции требуются дальнейшие исследования. Учитывая, что пока не удалось создать высокоэффективную вакцину от малярии, исследования данных маркеров в рамках повышения качества создающихся и оценки существующих вакцин, представляются весьма перспективными.

В литературе также имеются данные о предиктивной роли лептина. Лептин – гормон, продуцируемый адипоцитами, играющий важную роль в регуляции метаболизма, функционировании нейроэндокринной и иммунной системы [15]. В исследовании Moore S.E. с соавторами была обнаружена положительная корреляция с уровнем лептина в сыворотке крови и

поствакцинальных антител к пневмококку серотипа 14 спустя 14 дней после введения вакцины Pneumo (Франция). Однако, корреляции с антителами к пневмококкам серотипов 1, 5, 23F, также входящих в состав данной вакцины, обнаружено не было [120]. Также в данном исследовании была установлена положительная связь между концентрацией сывороточного неоптерина и уровнем антител к 1 и 5 серотипам пневмококковой вакцины, но не к серотипам 14 и 23F. Неоптерин – это белок, полученный из интерферон-активированных макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, обычно используемый в качестве маркера иммунной активации. Повышенный уровень неоптерина в периферической крови указывает на активный клеточный иммунный ответ [14]. Перспективой данного направления является определение влияния исходных уровней неоптерина в крови на титры противопневмококковых антител в долгосрочной периоде.

Введение противовирусных вакцин, как животным, так и человеку, может вызвать изменения профиля пентраксинов [110, 138, 142]. Пентраксины – семейство высокоспецифичных белков острой фазы, которые принимают участие в защите организма от инфекции. Более крупные белки этого семейства называются «длинными» пентраксинами, в то время как С-реактивный белок (СРБ) и амилоидные белки сыворотки известны как «короткие» пентраксины [165]. В ряде исследований изучалась возможность использования белков острой фазы, в частности СРБ, для оценки защитной эффективности вакцин у человека [168]. Важно отметить, что корреляция между уровнями данного белка в сыворотке крови с эффективностью вакцины может варьировать в зависимости от состояния организма, в первую очередь возраста. Так, Verschoor С.Р. с соавторами установили, что для пациентов пожилого возраста низкие уровни СРБ при вакцинации против ветряной оспы считается признаком неэффективности вакцины [182]. В исследовании Iyer А.С. с соавторами для СРБ была установлена обратная корреляция с поствакцинальными титрами опсонофагоцитов для ВИЧ-

позитивных пациентов после вакцинации против пневмококковой инфекции [137].

В качестве предикторов эффективности вакцинопрофилактики также могут выступать и микроэлементы. Железо занимает центральное место на границе раздела «хозяин-патоген», поскольку клетки млекопитающих и микробные клетки имеют высокую потребность в данном металле, обеспечивающего ряд ключевых метаболических процессов [27]. Кроме того, известны перекрестные регуляторные взаимодействия между гомеостазом железа и иммунной функцией. В то время как железо влияет на секрецию цитокинов и активность факторов транскрипции, управляющих иммунными ответами, медиаторы иммунных клеток и белки острой фазы контролируют как системный, так и клеточный гомеостаз железа [192]. Eiselt J. с соавторами в своем исследовании установили, что продукция антител после вакцинации против гриппа у пациентов, находящихся на гемодиализе, может подавляться при высоких уровнях ферритина. В то же время уровень гепсидина в сыворотке крови не коррелирует с иммунным ответом [130]. Другими авторами установлено, что перегрузка железом негативно влияет на формирование поствакцинального иммунитета к вирусу гриппа. В то же время недостаток железа также приводит к вакцинальным неудачам. В своем исследовании Варсови В.В. установил не только генетические детерминанты железодефицитной анемии (антигены HLA DR), но и тот факт, что дефицит железа формирует слабый иммунный ответ на ряд инфекций. Установлено, что при дефиците железа слабый иммунный ответ на вакцинацию живой коревой вакциной наблюдался у 50 % обследованных детей; на вакцинацию дифтерийно-столбнячным анатоксином – у 47 % детей. Анализ характера иммунного ответа на вакцинацию АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина) в зависимости от HLA DR фенотипа, показал, что интенсивный иммунный ответ к основным вакцинальным антигенам у здоровых детей ассоциировался с антигенами HLA DR3 и HLA

DR7. В то же время, при наличии данных антигенов у детей, страдающих дефицитом железа, отмечен слабый иммунный ответ [10].

В последнее время все больше литературных данных появляется о иммуномоделирующей функции билирубина. Было установлено, что билирубин способен блокировать VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1)-зависимую миграцию лимфоцитов *in vitro* и уменьшать VCAM-1-опосредованное воспаление дыхательных путей *in vivo* за счет подавления клеточной продукции активных форм кислорода [195]. Помимо этого отмечено, что билирубин принимает участие в моделировании иммунного ответа на нескольких уровнях, включая активацию регуляторных Т-клеток, Т-хелперных клеток 17 (Th17) и ингибирование сигнального пути TLR4 (Toll-like receptor 4) [97, 107, 194]. Поскольку TLR4 принимает участие в развитии иммунного ответа к вирусным и бактериальным инфекциям [191], а полиморфизм генов данного рецептора может привести к развитию вакцинальных неудач, в том числе при вакцинопрофилактике кори [156], изучение данного метаболита в качестве предиктора эффективности вакцинации представляется интересным. Также по последним данным билирубин способен ингибировать связывание вирусспецифических антител с вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus2) по принципу аллостерического ингибирования. Связано это с тем, что билирубин и биливердин прочно связываются со спайковым белком S1 SARS-CoV-2 в области N-концевого домена (NTD). В данный момент имеется все больше информации о том, что нейтрализующие антитела связываются с С-концевым (RBD) доменом белка S1. Тем не менее, оба домена S1 могут быть мишенями для нейтрализующих антител [180]. Поскольку иммунные свойства спайкового белка являются основой действия вакцины против SARS-CoV-2 [196], определение концентрации билирубина в крови может иметь прогностическое значение для оценки ее эффективности.

Таким образом, предикторами эффективности вакцинации могут выступать различные метаболиты (ферменты, липиды, микроэлементы, гормоны и др.), что делает их изучение перспективным направлением поиска альтернативных маркеров эффективности вакцинопрофилактики.

1.3 Проблема интерпретации результатов определения специфических антител у здоровых лиц

Традиционно результаты лабораторных исследований используются врачами-клиницистами для установления факта наличия или отсутствия заболевания, проведения дифференциальной диагностики между патологическими состояниями, мониторинга течения патологического процесса, для определения лечебной тактики или контроля эффективности проводимого лечения. Основной целью назначения лабораторного анализа является сравнение результатов пациента с референтными интервалами с последующим их определением как «нормальных» или «патологических». Кроме того, результаты лабораторных исследований могут использоваться для реализации превентивного направления в медицине при определении необходимости проведения профилактических мероприятий и оценки их эффективности у здоровых лиц [17]. За последние десятилетия усилия, принятые мировым здравоохранением, позволили достичь больших успехов в борьбе с инфекционными заболеваниями. Однако по отдельным нозологиям вероятность активизации инфекционного процесса все также сохраняется, а перечень таких нозологий только расширяется. Повышение качества лабораторной диагностики инфекций позволило увеличить число регистрируемых случаев заболеваний [63] и предпринять меры по ограничению их распространения. Наиболее эффективным профилактическим и противоэпидемическим мероприятием является вакцинопрофилактика. Клиническая лабораторная иммунология является одним из основных и важных направлений лабораторной диагностики

инфекционных заболеваний. Установлен ряд иммуногематологических параметров крови, широко используемых для определения необходимости проведения профилактических мер у конкретного пациента в целях контроля распространения инфекционных заболеваний и сведения к минимуму развития возможных осложнений. Например, определение анти-HBsAg в сыворотке крови применяется в качестве надежного маркера эффективности вакцинации против вирусного гепатита В, для данного маркера установлен в том числе и защитный титр (≥ 10 мМЕ/мл), указывающий на формирование немедленной и долговременной защиты против данного заболевания [129]. Определение IgG и IgM к инфекциям TORCH-комплекса (Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes) при прегравидарной подготовке позволяет минимизировать вероятность появления тяжелых пороков развития плода в антенатальном периоде [35]. Помимо этого, определение содержания различных классов специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови, помимо установления инфекционной патологии, способствует и выявлению лиц из групп риска среди здоровых людей. Особо важное значение данное направление клинической лабораторной диагностики приобретает в период эпидемических вспышек инфекционных заболеваний, для минимизации распространения которых важно как можно быстрее выявить лиц с отсутствием или недостаточным уровнем специфического противоинфекционного иммунитета и оперативно провести противоэпидемические мероприятия, к которым в большинстве случаев относится экстренная вакцинопрофилактика. Эпидемиологические критерии вакцинации, такие как охват прививками (показатели документированной привитости) могут лишь косвенно свидетельствовать об исходе вакцинации на популяционном уровне. Фактическую оценку результатов иммунизации в условиях гетерогенности прививаемого населения возможно провести лишь при непосредственном проведении соответствующих лабораторных исследований [6, 75]. При этом мониторинг эффективности

вакцинопрофилактики в большей степени реализуется за счет оценки состояния гуморального поствакцинального иммунитета (определение уровня специфических иммуноглобулинов). Исследованиям клеточного звена поствакцинального иммунного ответа в рамках оценки популяционного специфического иммунитета в рутинной лабораторной практике уделено второстепенное значение ввиду их малодоступности, трудоемкости, отсутствия стандартизации соответствующих методик [64].

Стремительное мировое распространение вируса кори в 2016-2019 годах сделало необходимым массовое обследование лиц из декретированных групп населения. В литературе появилось множество результатов оценки состояния противокорревого иммунитета среди различных групп населения: медицинских работников [52], военных [48], детей [68] и новорожденных [19]. Целью данных исследований, как правило, являлась оценка гуморального специфического противокорревого иммунитета и установление наличия его взаимосвязи с возрастом, полом, прививочным анамнезом и т. д. Помимо пополнения данных о содержании противокорревых IgG у различных групп населения параллельно решалась задача выявления лиц с отсутствием или недостаточным уровнем специфических противокорревых антител для проведения дальнейших профилактических мер.

В инструкциях к наборам реагентов по определению специфических антител результаты исследования предлагают интерпретировать как отрицательные и положительные, для некоторых тест-систем выделяется так называемая серая зона (сомнительный результат). Данные границы для интерпретации результатов исследования определены на основании способности конкретного набора реагентов выявить или не выявить антитела в исследуемых образцах. Следовательно, они основаны только на аналитических свойствах тест-системы и не имеют связи с определением данного показателя (референтного значения) у референтной группы –

условно здоровых лиц, соответствующих определенным критериям, формирующих референтную популяцию. [18].

Референтный интервал является статистическим показателем и отражает биологические характеристики референтной популяции, на которой он был рассчитан; он не может служить критерием разграничения «нормы» и «патологии», однако выход показателя за референтный интервал является сигналом к необходимости более тщательного обследования [54].

Долгое время в качестве эталонных нормальных значений использовались устоявшиеся значения, полученные эмпирическим путем. При этом термин «норма» не имел четкого определения. Только в конце XX века Gräsbeck R. и Saris N. ввели в лабораторную практику понятия «референтное значение», тем самым положив начало разработке концепции референтных интервалов [193].

В настоящее время наиболее подробно методология формирования референтных интервалов описана в документе Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [102]. Согласно нему существуют прямой и непрямой методы разработки референтных интервалов.

Прямой метод подразумевает получение референтных значений на заранее сформированной на основе критериев включения/исключения референтной группе, тогда как при непрямом методе в качестве источника референтных значений используют уже имеющиеся в лабораторной базе результаты анализов пациентов. В действующем протоколе CLSI приоритет отдается прямому методу, поскольку при данном подходе необходимая информация о референтных лицах заранее известна и имеется возможность исключить из референтной группы нездоровых лиц путем применения статистических методик. Трудностью в осуществлении данного метода является неоднозначность подходов к формированию критериев включения/исключения, отсутствие единого понятия условно здорового человека. Разработка жестких критериев для референтных индивидуумов

может значительно затруднить формирование требуемого объема выборки для референтной группы. В то же время, важно помнить, что при установлении критериев включения/исключения референтные лица должны отражать состояние исследуемой популяции в целом.

Помимо того, что границы для интерпретации результатов ИФА, указанных в инструкциях, не имеют связи с состоянием популяции, производители тест-систем также не дают рекомендации о необходимости вакцинации здоровых людей с тем или иным результатом. И если выбор тактики клиницистов и эпидемиологов в данном случае при положительном или отрицательном результате тестирования вполне очевиден, проблемой остается принятие решения относительно лиц из «серой зоны». Безусловно, и термин «защитный титр» является относительным понятием, поскольку антитела в низких концентрациях все же могут принимать активное участие в реализации постинфекционного иммунного ответа. В то же время высокие титры антител также не могут гарантировать полную невосприимчивость индивидуума к конкретной инфекции. Тем не менее, при отсутствии противопоказаний к иммунизации уровень патогенспецифических антител является единственным критерием, на основании которого может быть принято или отменено решение о проведении вакцинации, что делает проблему отсутствия референтных интервалов для здоровых лиц весьма актуальной.

Резюме

На сегодняшний день ведущим общедоступным методом оценки поствакцинального гуморального иммунитета, в том числе противокорревого, является иммуноферментный анализ. С его помощью можно не только установить факт наличия или отсутствия специфических противоиных инфекционных антител, но и определить их количество. Тем не менее, в нормативных документах, как правило, отсутствует информация о

протективном уровне антител, зачастую имеются лишь рекомендации об использовании справочной информации, имеющих в инструкциях тест-систем. Литературные данные относительно минимальных протективных уровней антител также неоднозначны. Так, для кори этот уровень варьирует от 0,18 МЕ/мл до 0,5 МЕ/мл [7, 135]. Вероятно, такая неоднозначность полученных результатов исследований связана с применением авторами в своих работах различных тест-систем и разницей способов оценки гуморального звена иммунитета, что создает проблему в формировании единого подхода к интерпретации результатов исследования у вакцинированных лиц. В свою очередь в инструкциях к тест-системам отсутствует информация о правилах интерпретации результатов исследования у здоровых лиц. Указанные референтные значения не отражают состояние референтной популяции, а значит их использование для решения о необходимости проведения вакцинации затруднено.

Актуальным остается поиск маркеров-коррелятов иммунной защиты при прогнозировании эффективности противокоревой вакцинации. На данный момент имеются лишь единичные литературные данные о предикторах интенсивности формирования поствакцинального противокоревых гуморального ответа. Таким образом, поиск и изучение метаболитов, отражающих иммунные ответы при вакцинации против кори является достаточно перспективным.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Характеристика обследуемого контингента

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (Протокол №204 от 11 декабря 2019 г.).

Исследование было проведено на базе Клиник Самарского государственного медицинского университета Минздрава РФ. На первом этапе исследования было обследовано 759 человек –медицинские работники (302 человека – врачи, 457 человек – средний медицинский персонал) в возрасте от 18 до 79 лет (средний возраст – $41,6 \pm 0,3$ лет), из них 23,9% – мужчины, 76,1% – женщины. В исследование был включен медицинский персонал 18 хирургических, 15 терапевтических, 8 диагностических, 4 отделений реабилитации и 2 отделений реанимации интенсивной терапии. Медицинский стаж сотрудников в среднем составил $9,8 \pm 7,8$ лет. Все обследованные лица в возрасте до 55 лет (77,58%) имели документальное подтверждение о ранее проведенной двукратной вакцинации против кори. Средние сроки после проведенной ранее вакцинации сотрудников составили $7,6 \pm 1,8$ лет (от 1 до 11 лет). Лица старше 55 лет не имели документальных сведений о перенесенной вакцинации или коревой инфекции. Оценивалось базовое состояние гуморального противокоревоего иммунитета (IgG к вирусу кори).

На втором этапе исследования для динамического наблюдения за изменениями биохимических и иммунологических параметров сыворотки крови в различные периоды вакцинации и ревакцинации против вируса кори было сформировано две группы сравнения (опытная группа – с отсутствием

противокорревого иммунитета (76 человек; средний возраст $31,03 \pm 1,09$ лет); контрольная группа – имеющие положительный результат при определении IgG к вирусу кори (73 человека; средний возраст – $35,99 \pm 1,29$ лет)), состоящие из клинически здоровых лиц. Критериями исключения были: наличие острых и обострение хронических заболеваний, наличие социально значимых заболеваний, противопоказания к проведению вакцинопрофилактики кори, беременность, онкологические, аутоиммунные, ревматологические заболевания. Лица из опытной группы после получения добровольного согласия и прохождения медицинского осмотра, были вакцинированы живой коревой культуральной вакциной (АО «НПО «Микроген», Россия, регистрационный номер ЛС-002140) согласно графику, утвержденному Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям". Определение концентрации IgG к вирусу кори проводилось через 1 месяц после вакцинации и ревакцинации, а также через 12 месяцев и 3 года.

На третьем этапе исследования для сравнения значений специфических и неспецифических параметров гуморального противокорревого ответа в зависимости от профессиональной принадлежности обследованию подлежали медицинские работники ($n=81$) и административные работники промышленного предприятия, не имеющие контакта с профессиональными факторами вредности ($n=97$) в возрасте от 18 до 55 лет, являющиеся условно здоровыми лицами. К критериям исключения были отнесены острые и обострение хронических заболеваний, иммунодефициты, профессиональные болезни, беременность, онкологические, аутоиммунные, ревматологические заболевания.

На четвертом этапе исследования при разработке референтных интервалов для медицинских работников отбор добровольцев для участия в

проводимом исследовании проводили на основании информированного согласия на обследование и обработку полученных персональных данных, последующего анкетирования, с учетом результатов общего и биохимического анализа крови; наличия антител к ВИЧ-1,2; суммарных антител к вирусу гепатита С; суммарных антител к HBcoreAg; HBsAg. Критериями исключения являлись наличие хронических заболеваний, отсутствие сведений о перенесенной противокоревой вакцинопрофилактике, контакт с больными корью в течение последнего месяца, перенесенная коревая инфекция в анамнезе, противопоказания к вакцинации, наличие клинико-лабораторных признаков инфекционного воспаления. Далее в результате применения критериев включения и исключения была сформирована референтная группа из 194 человек.

Взятие образцов венозной крови проводили с применением вакуумных систем, в утренние часы, натощак, с соблюдением стандартных преаналитических требований. Для определения содержания биохимических показателей, неспецифических и специфических иммунологических параметров использовали кровь, взятую в пробирки с активатором свертывания. Для получения сыворотки образцы центрифугировали 10 минут при 1200g.

Исследование проводилось в соответствии с представленным дизайном (рисунок 1).

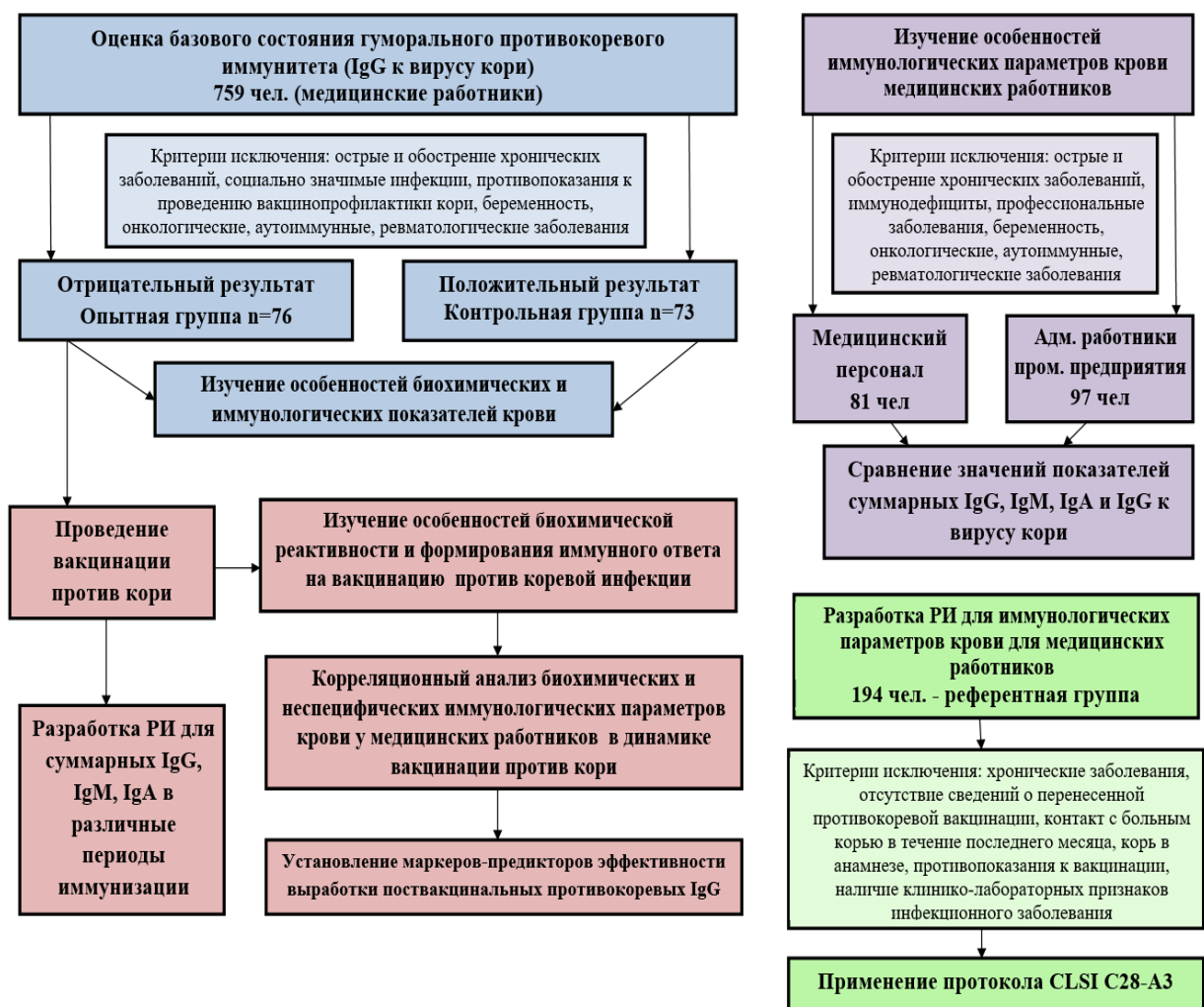


Рисунок 1. Дизайн исследования.

2.2 Лабораторные методы исследований

2.2.1 Определение содержания метаболических показателей

В сыворотке крови определялось содержание общего белка, общего билирубина, мочевины, креатинина, активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы. Исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus («Roche-Diagnostics», Швейцария) с использованием соответствующих реактивов («Roche-Diagnostics», Швейцария). Внутрилабораторный двухуровневый контроль качества проводился с использованием контрольных материалов «Roche-Diagnostics», Швейцария.

Принципы методов определения аналитов:

- **Общий белок.**

Колориметрический метод. В щелочном растворе белковые пептидные связи взаимодействуют с двухвалентным свинцом с образованием биуретового комплекса фиолетовой окраски. Виннокислый калий-натрий предотвращает процесс преципитации гидроксида меди, а йодид калия ингибирует самовосстановление свинца. Интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна концентрации общего белка и определяется с применением фотометрических методов.

- **Общий билирубин.**

Колориметрический DPD-метод. Непрямой билирубин высвобождается под действием детергента. В кислой среде общий билирубин взаимодействует с диазокомплексом 3,5-дихлорфенил-диазоний-тетрафлюороборатом (DPD) с образованием азобилирубина красного цвета, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации билирубина в пробе.

- **Мочевина.**

Кинетический тест с уреазой и глутаматдегидрогеназой. Уреаза гидролизует мочевины с образованием аммиака и углекислого газа. Глутаматдегидрогеназа катализирует взаимодействие аммиака с 2-оксоглутаратом с образованием L-глутамата и окислением НАДН₂. Скорость окисления НАДН₂ прямо пропорциональна концентрации мочевины в анализируемом образце и измеряется фотометрически.

- **Креатинин.**

Кинетический колориметрический метод Яффе. В щелочной среде креатинин при реакции с пикриновой кислотой образует желто-красный хромогенный комплекс. Интенсивность окраски хромогена прямо пропорциональна концентрации креатинина в пробе.

- **Аланинаминотрансфераза (АЛАТ).**

Кинетический метод без пиридоксальфосфата. АЛАТ катализирует реакцию

переаминирования L-аланина в присутствии 2-оксоглутарата с образованием пировиноградной кислоты. В лактатдегидрогеназной реакции происходит окисление НАДН₂ с образованием лактата. Скорость окисления НАДН₂ прямо пропорциональна активности АЛАТ и измеряется фотометрически при длине волны 340 нм.

- Аспаратаминотрансфераза (АСАТ).

Кинетический метод без пиридоксальфосфата. АСАТ катализирует в присутствии 2-оксоглутарата переаминирование L-аспартата с образованием щавелеуксусной кислоты. Щавелеуксусная кислота реагирует с НАДН₂ в присутствии малатдегидрогеназы, что приводит к образованию НАД⁺. Скорость окисления НАДН₂ прямо пропорциональна активности АСАТ и определяется путем измерения оптической плотности при 340 нм.

2.2.2 Определение содержания белковых фракций

Содержание белковых фракций определяли с применением метода капиллярного электрофореза на приборе Sebia, Франция. Метод основан на разделении смеси белков сыворотки крови в кварцевом капилляре под действием электрического поля. В капилляр, заполненный буферным электролитным раствором, добавляют требуемый объем анализируемого образца. При создании электрического поля вокруг капилляра происходит движение белков по капилляру к зоне детекции. При этом направление и скорость движения соответствующих белков обусловлены их зарядом и массой.

2.2.3 Определение содержания неспецифических и специфических иммунологических параметров

Определение содержания С-реактивного белка, суммарного IgM и суммарного IgA осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus («Roche-Diagnostics», Швейцария с использованием соответствующих реактивов («Roche-Diagnostics», Швейцария) методом иммунотурбидиметрии.

- С-реактивный белок (СРБ).

С-реактивный белок человека при взаимодействии с латексными частицами, с адсорбированными на них моноклональными антителами к С-реактивному белку образуют преципитат. Агглютинация латексных частиц пропорциональна концентрации СРБ и определяется турбидиметрически при 552 нм.

- Суммарные IgM.

Антитела к IgM реагируют с антигеном в образце с формированием специфического антиген-антительного комплекса. После агглютинации результат измеряется турбидиметрически. Добавление полиэтиленгликоля позволяет быстро достичь конечной точки реакции, повышает чувствительность и снижает риск получения ложноотрицательных результатов в образцах, содержащих избыток антигена.

- Суммарные IgA.

IgA человека образует преципитаты при взаимодействии со специфичной антисывороткой. Интенсивность рассеивания света образовавшимися антиген-антительными комплексами определяется турбидиметрически.

Определение содержания суммарного IgG, интерферона- γ (IFN γ), интерлейкина-6 (IL-6), IgG к вирусу кори, IgM к вирусу кори осуществлялось с применением твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «Вектор Бест» на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dyplex, США).

- Суммарные IgG.

Метод основан на двухстадийном «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением на первом этапе иммобилизованных моноклональных антител (МКАТ) к тяжелым цепям IgG; на втором – конъюгата, представляющего собой комплекс МКАТ к легким цепям IgG человека с пероксидазой хрена. Образовавшиеся антиген-антительные комплексы выявляются при взаимодействии пероксидазы с

раствором субстрата тетраметилбензидином. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации суммарных IgG в образце.

- IFN γ .

Метод основан на трехстадийном «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением на первом этапе иммобилизованных МКАТ к IFN γ человека; на втором – конъюгата 1, представляющего собой биотинилированные поликлональные антитела к IFN γ человека; на третьем – конъюгата 2 (стрептавидин-меченная пероксидаза). Образовавшиеся антиген-антительные комплексы выявляются при взаимодействии пероксидазы с раствором субстрата тетраметилбензидином. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации IFN γ в образце.

- IL-6.

Метод основан на трехстадийном «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением на первой стадии иммобилизованных МКАТ к IL-6; на втором – конъюгата 1, представляющего собой поликлональные антитела к IL-6 с биотином; на третьем – конъюгата 2 (стрептавидин-меченная пероксидаза). Образовавшиеся антиген-антительные комплексы выявляются при взаимодействии пероксидазы с раствором субстрата тетраметилбензидином. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации IL-6 в образце.

- IgG к вирусу кори.

Метод основан на твердофазном иммуноферментном анализе с применением рекомбинантного антигена вируса кори. На первом этапе происходит связывание IgG к вирусу кори с иммобилизованным рекомбинантным антигеном вируса кори; на втором – присоединение конъюгата, представляющего собой МКАТ к IgG человека с пероксидазной меткой. Образовавшиеся антиген-антительные комплексы выявляются при

взаимодействии пероксидазы с раствором субстрата тетраметилбензидином. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации IgG к вирусу кори в образце. Результат исследования интерпретировался как положительный при концентрации IgG к вирусу кори $\geq 0,180$ МЕ/мл.

- IgM к вирусу кори.

Метод основан на твердофазном иммуноферментном анализе с применением рекомбинантного антигена вируса кори. На первом этапе происходит связывание IgM к вирусу кори с моноклональными антителами к IgM человека; на втором – взаимодействие с конъюгатом, представляющего собой рекомбинантные нуклеокапсидные белки вируса кори человека с пероксидазной меткой. Образовавшиеся антиген-антительные комплексы выявляются при взаимодействии пероксидазы с раствором субстрата тетраметилбензидином. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации IgM к вирусу кори в анализируемом образце. Результат анализа оценивается по коэффициенту позитивности (КП), рассчитывая отношение оптической плотности образца (ОП обр.) к критической оптической плотности (ОП крит.).

КП обр ≥ 1 – результат положительный;

КП обр $\leq 0,8$ – результат отрицательный;

$0,8 \leq$ КП обр. ≤ 1 – результат неопределенный.

2.2.4 Установление референтных интервалов

Выбор референтной группы, установление референтных интервалов проводили согласно протоколу CLSI C28-A3, рекомендованного Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI) [102]. Определение референтных интервалов проводилось прямым методом, что включало в себя следующие этапы:

1. Анализ литературных данных с целью установления потенциальных биологических и аналитических интерферирующих факторов для данного анализата.

2. Формирование критериев включения/исключения и разработка соответствующей анкеты для отбора референтных лиц.
3. Определение необходимой выборки референтной группы. Согласно рекомендациям IFCC, для расчета референтных интервалов непараметрическим методом минимальное количество референтных лиц – 120, параметрическим методом – 200 [86].
4. Проведение анкетирования среди участников исследования.
5. Проверка соответствия потенциальных референтных лиц установленным критериям включения/исключения с формированием итоговой референтной группы.
6. Информирование отобранных участников о правилах подготовки к взятию биоматериала.
7. Информирование среднего медицинского персонала о правилах преаналитического этапа.
8. Сбор образцов.
9. Анализ образцов, получение результатов.
10. Оценка распределения данных с использованием критерия Д'Агостино-Пирсона, с помощью которого проходит одновременный анализ асимметрии и эксцесса.
11. Анализ наличия выпадающих значений с применением правила Dixon/Reed: если отношение разницы значений между выпадающим значением и соседним к нему референтным значением к разнице между крайними значениями всего полученного диапазона референтного значения $\geq 0,3$, то данное выпадающее значение подлежит исключению из референтной выборки.
12. Выбор статистического метода (параметрический/непараметрический), расчет референтных пределов и доверительных интервалов. При нормальном распределении референтных значений используется параметрический метод: границы референтных интервалов рассчитывают, как среднее референтное

значение $\pm 1,96$ SD. Однако нормальное распределение для значений биологических анализов практически не характерно. Для расчета референтных интервалов непараметрическим методом характер распределения референтных значений не имеет значения. Данный метод подразумевает определение референтных интервалов путем ранжирования референтных значений от меньшего к большему и выбора значений 2,5 и 97,5 перцентиля. Также для верхнего и/или нижнего значения референтного интервала рассчитывают 90% доверительный интервал, описывающий диапазон значений истинного предела референтного интервала с 90% вероятностью [18].

2.3 Статистическая обработка полученных результатов

Анализ полученных результатов и статистический расчёт проводился при помощи программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 и MedCalc (version 11.3.0) и StatTech (version 2.4.3, разработчик ООО "Статтех", Россия). Поскольку некоторые из изученных показателей имели отличную от нормальной форму распределения, применяли как параметрические, так и непараметрические методы анализа. В качестве описательных статистик в тексте работы приведены среднее арифметическое (M) и его стандартная ошибка ($M \pm m$), медианы и квартили. Статистически значимым принимали значения $p \leq 0,05$.

Сравнения трех и более групп по количественному признаку выполняли с применением непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Сравнение двух групп по количественному признаку проводили по критерию Манна-Уитни при условии ненормального распределения значений, по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении значений. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Анализ изменений иммунологических и метаболических показателей в динамике наблюдения за иммунизацией к кори осуществляли по парному критерию Вилкоксона.

Построение прогностических моделей осуществляли с применением метода логистической регрессии. Для оценки определенности, характеризующей ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, применялся коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных показателей при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Пороговое значение количественного показателя в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Наилучшим пороговым значением считается то, которое максимально приближено к 100%-ному значению чувствительности и специфичности. Тесноту зависимости уровня противокоревого IgG от значений потенциальных предикторов оценивали по показателю AUC – площадь под ROC-кривой, лучшими показателями которой считаются значения, приближенный к 1. Уровень статистической значимости установленной зависимости определяется с помощью p-value (значения $p \leq 0,05$ считаются значимыми).

ГЛАВА III

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОКОРЕВОВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

3.1 Возрастные особенности противокореевого иммунитета у медицинских работников

Несмотря на то, что вакцинопрофилактика применяется человечеством уже более 220 лет, возможность оценить ее эффективность практически в режиме реального времени появилась не так давно с появлением первых тестов на антитела. Открытия основных иммунных реакций произошли в конце XIX в. и принадлежали выдающимся учёным Л.Пастеру, И.И. Мечникову, П.Эрлиху, А. Вассерману, Ж.Бордэ, и в дальнейшем позволили создать целый ряд серологических методов для выявления противоифекционных антител, главным из которых стал иммуноферментный анализ, разработанный независимыми группами ученых Э.Энгвалла и П.Перлманна в Швеции и А.Схутрса и Б.Ветмена в Нидерландах лишь в 1970 году [60]. Таким образом, лабораторные методы для определения постинфекционных антител существуют уже более века, однако до сих пор для определения эффективности вакцинопрофилактики их используют в достаточно ограниченном объеме. При этом определение содержания противоифекционных антител является преимущественным показателем формирования защиты к тому или иному патогену [64].

Особенно важна оценка наличия и уровня иммунной защиты для такой декретированной группы как медицинские работники, в силу не только высокого риска инфицирования этой группы различными возбудителями, но и широкого профессионального контакта с большим количеством людей.

В последние годы в России проводился ряд исследований по оценке напряженности противокореевого иммунитета (рисунок 2).

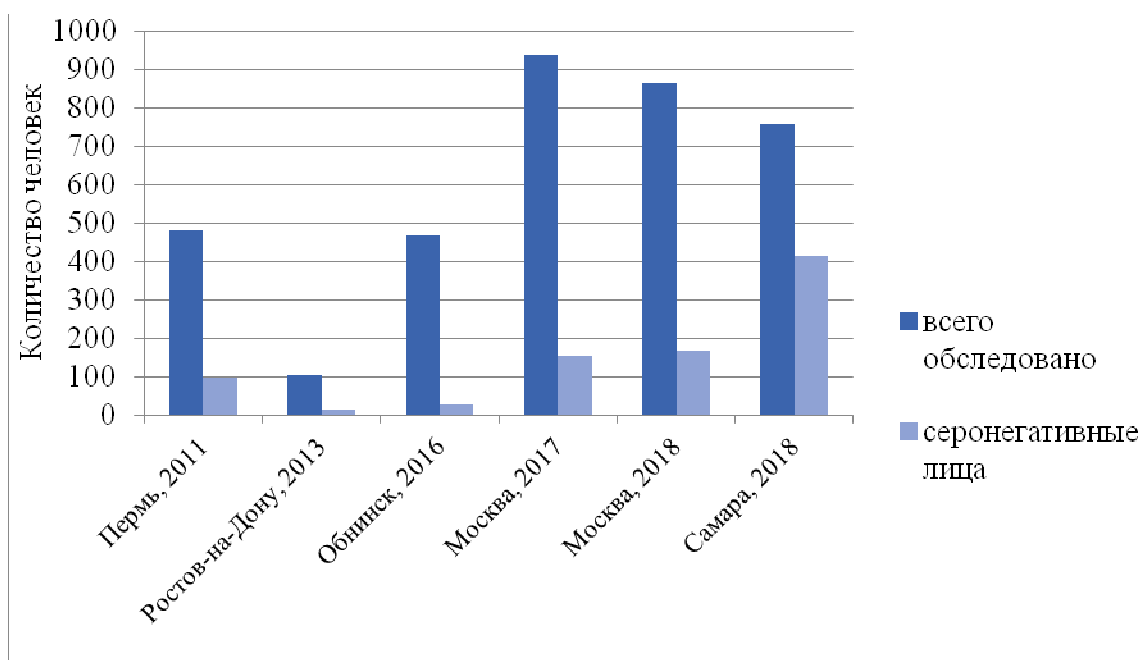


Рисунок 2. Результаты оценки уровня противокорьевого иммунитета у различных групп населения в некоторых регионах Российской Федерации.

Так, при обследовании 939 доноров Московской области доля серонегативных лиц составила 16,5%, при этом в данной группе преобладали лица от 18 до 40 лет [80]. Подобная тенденция наблюдалась и в Перми, при оценке гуморального противокорьевого иммунитета 481 человек 20% восприимчивых к вирусу кори лиц относились к возрастной группе от 18 до 35 лет [46]. При обследовании в Москве таких декретированных групп как медицинские работники и военнослужащие (866 человек), доля отрицательных результатов при определении IgG к вирусу кори составила 19,4% [48]. В то же время в Обнинске при анализе 467 образцов сыворотки крови медицинского персонала данный показатель составил лишь 6% [81]. В исследовании, проведенном в Ростове-на-Дону, по определению противокорьевого иммунитета среди взрослых и детей 12,8% серонегативных лиц принадлежали к возрастной группе от 22 до 26 лет [71].

Поскольку единственный способ ликвидации вируса кори — это проведение вакцинопрофилактики, первостепенной задачей становится достижение максимального охвата населения профилактическими прививками. Особого внимания заслуживают группы лиц, в которых низкий

уровень иммунитета может привести к повышению распространенности вируса кори. К данным декретированным группам относятся лица, ранее не прошедшие вакцинацию по установленному режиму и графику, учащиеся и преподаватели учреждений среднего и высшего образования, военнослужащие, работники сферы торговли, медицинские работники.

В нашем исследовании средний показатель концентрации IgG к вирусу кори среди всех обследованных лиц составил 0,614 МЕ/мл. Результаты определения противокоревых IgG у медицинских работников представлены на диаграмме (рисунок 3).

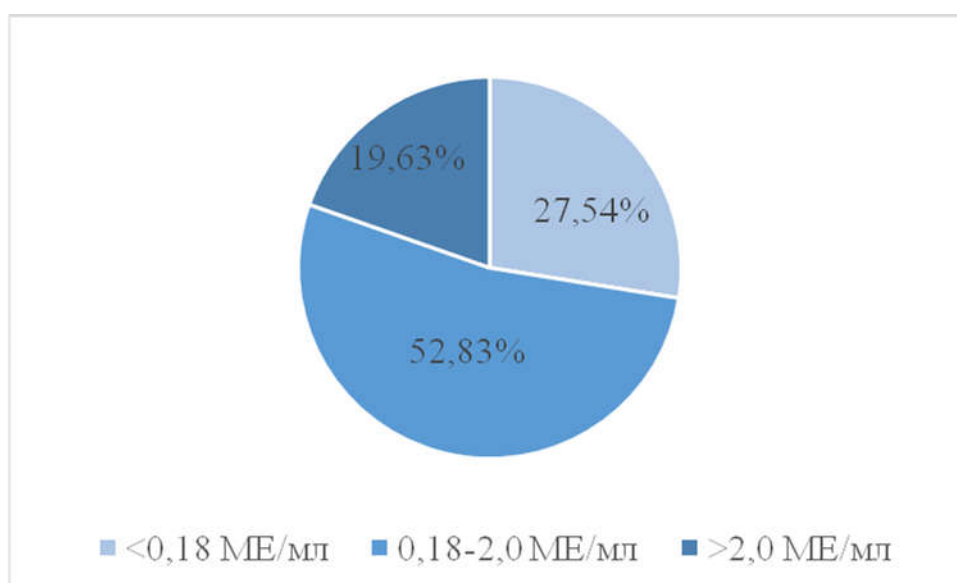


Рисунок 3. Результаты определения противокоревых IgG у медицинских работников.

При проведении серомониторинга доля серопозитивных лиц (с концентрацией противокоревых IgG $\geq 0,180$ МЕ/мл) составила 72,46%. Для более подробного анализа структуры положительных результатов были условно выделены группы со «средним» (IgG к вирусу кори 0,18-2,00 МЕ/мл) и «высоким» (IgG к вирусу кори $>2,0$ МЕ/мл) уровнем противокорьевого гуморального иммунитета [78]. Доля лиц со «средним» уровнем противокорьевого гуморального иммунитета составила 52,83% от генеральной совокупности. Средняя концентрация IgG к вирусу кори в данной группе составила 0,967 МЕ/мл, средний возраст – $41,4 \pm 0,5$ лет. «Высокий» уровень

противокорревого гуморального иммунитета был отмечен у 19,63% обследованных лиц. Средний возраст в данной группе составил $54,2 \pm 0,72$ года.

Доля серонегативных к вирусу кори лиц (IgG к вирусу кори $< 0,180$ ME/мл) составила 27,54%, что свидетельствовало о «низком» уровне противокорревого гуморального иммунитета у данной группы обследованных. Средний возраст в данной группе составил $33,25 \pm 0,53$ лет, а среднее содержание IgG к вирусу кори – 0,074 ME/мл (таблица 1).

Таблица 1

Концентрация IgG к вирусу кори в сыворотке крови у медицинских работников

	$< 0,18$ ME/мл	$0,18-2,00$ ME/мл	> 2 ME/мл	Генеральная совокупность
N	209	401	149	759
Средний возраст	$33,25 \pm 0,53$	$41,4 \pm 0,5$	$54,2 \pm 0,72$	$41,6 \pm 0,39$
Муж	24,5%	25,3%	20,4%	23,9%
Жен	75,5%	74,7%	79,6%	75,7%
Me	0,074	0,747	2,08	0,614

В дальнейшем нами была проведена оценка взаимосвязи содержания IgG к вирусу кори в сыворотке крови и возраста (таблица 2). Поскольку единый подход к формированию критериев деления обследованных лиц на возрастные группы для изучения противокорревого иммунитета отсутствует [44], а доля серонегативных лиц в основном представлена молодыми людьми, дальнейшее изучение возрастспецифических особенностей противокорревого иммунитета проходила с учетом возрастной

классификации ВОЗ: молодой возраст (18-44 лет), средний возраст (45-59 лет), пожилые лица (60-74 лет); старческий возраст (75-90 лет).

Таблица 2

Распределение показателей содержания IgG к вирусу кори в сыворотке крови у обследуемых лиц в зависимости от возраста (классификация ВОЗ)

	<0,18 МЕ/мл	0,18-2,00 МЕ/мл	>2 МЕ/мл
18-44 лет			
Минимум	<0,07	0,19	2,0
Максимум	0,179	1,996	5,0
Ме	0,073	0,547	2,073
45-59 лет			
Минимум	<0,07	0,196	2,0
Максимум	0,179	1,998	5,0
Ме	0,076	0,988	2,083
60-74 лет			
Минимум	<0,07	0,194	2,0
Максимум	0,083	1,996	5,0
Ме	0,071	1,792	2,089
75-90 лет			
Минимум		1,83	2,113
Максимум		1,991	5,0
Ме		1,885	2,144

Установлено, что минимальное среднее значение уровня IgG к вирусу кори наблюдался у пожилых людей (0,071 МЕ/мл). Максимальное среднее значение уровня IgG к вирусу кори характерно для представителей старческого возраста (2,144 МЕ/мл). При этом лица с «низким» уровнем противокорревого гуморального иммунитета в данной возрастной группе не были выявлены. Средние значения содержания IgG к вирусу кори в группе лиц с «высоким» уровнем противокорревого иммунитета примерно равны для представителей молодого, среднего и пожилого возраста. Однако, значение медианы в возрастной группе 18-44 лет составляет всего лишь 0,073 МЕ/мл, тогда как у лиц среднего и пожилого возраста данный показатель превышает 2,0 МЕ/мл.

Таким образом, среди 759 обследованных более чем у четверти лиц (27,54%) не было выявлено достаточного уровня IgG к вирусу кори для формирования противокорревого гуморального иммунитета. Несмотря на то, все обследованные лица в возрасте до 55 лет (77,58%) имели документальные сведения о перенесенной двукратной вакцинации, 34% лиц этой возрастной категории были серонегативными, тогда как для достижения эпидемиологического благополучия по кори данный показатель не должен превышать 7% [58] (рисунок 4). При этом большинство из них были лица молодого возраста, что свидетельствует о низком уровне специфического противокорревого гуморального иммунитета среди молодых людей.

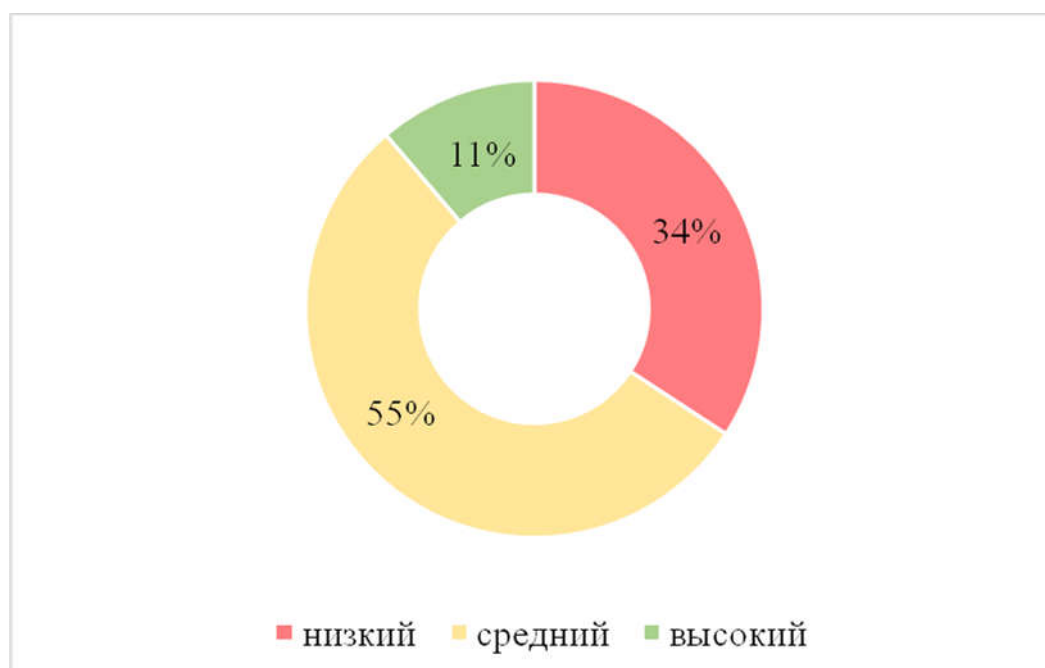


Рисунок 4. Уровень противокорревого иммунитета у лиц младше 55 лет, имеющих документальные сведения о перенесенной двукратной вакцинации против кори.

Помимо этого, необходимо отметить, что среди серонегативных к вирусу кори лиц 67,8% были женщины фертильного возраста, что потенциально может привести к вспышкам кори среди детей первого года жизни [1, 30, 174].

В более старших возрастных группах наблюдается следующая закономерность: при увеличении возраста увеличивается и средняя концентрация IgG к вирусу кори в соответствующей возрастной группе.

Распределение лиц с «низким», «средним» и «высоким» уровнями противокорревого гуморального иммунитета с учетом возрастной классификации ВОЗ представлено на рисунке 5.

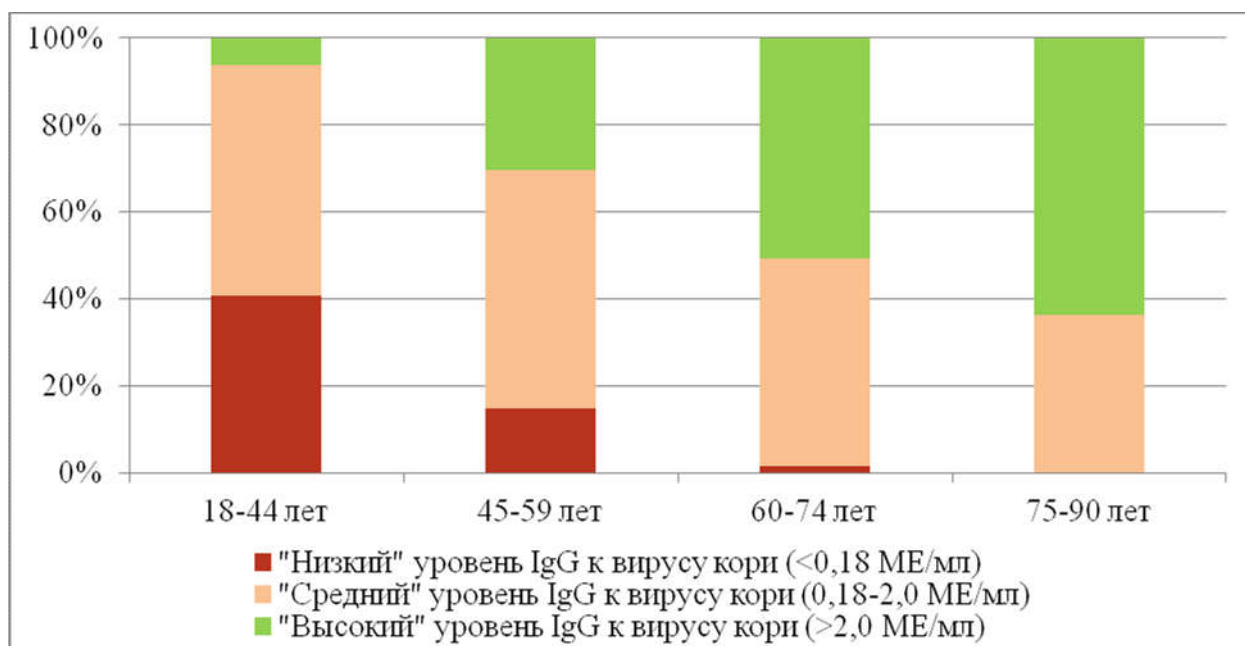


Рисунок 5. Распределение лиц с «низким», «средним» и «высоким» уровнями противокорревого гуморального иммунитета с учетом возрастной классификации ВОЗ.

В возрастной группе 18-44 лет преобладали лица со «средним» уровнем противокорревого иммунитета – 53%; значения «низкого» уровня иммунитета отмечены у 41% лиц, что является максимальным показателем среди всех возрастных групп; и, напротив, «высокий» уровень IgG к вирусу кори в данной группе был отмечен у минимального количества обследованных относительно генеральной совокупности – 6%.

В возрастной группе 45-59 лет также преобладали лица со «средним» уровнем противокорревого иммунитета – 55%; значения «низкого» уровня

иммунитета отмечены у 15% лиц, «высокий» уровень IgG к вирусу кори в данной группе был отмечен у 30% обследованных.

В возрастной группе 60-74 лет соотношение лиц со «средним» и «высоким» уровнем противокорревого иммунитета было примерно равным (48% и 51% соответственно), при этом доля лиц с «высоким» уровнем в данной группе была максимальной среди всех возрастных групп; «низкий» уровень IgG к вирусу кори в данной группе был отмечен у минимального количества обследованных относительно генеральной совокупности – 1%.

Возрастная группа 75-90 лет была немногочисленной, в ней преобладали лица с «высоким» уровнем противокорревого иммунитета – 63%, «средний» уровень IgG к вирусу кори в данной группе был отмечен у 37%, лица с «низким» уровнем IgG к вирусу кори в данной возрастной группе отсутствовали.

Результаты более детального рассмотрения зависимости уровня противокорревого гуморального иммунитета от возраста представлены на рисунке 6.

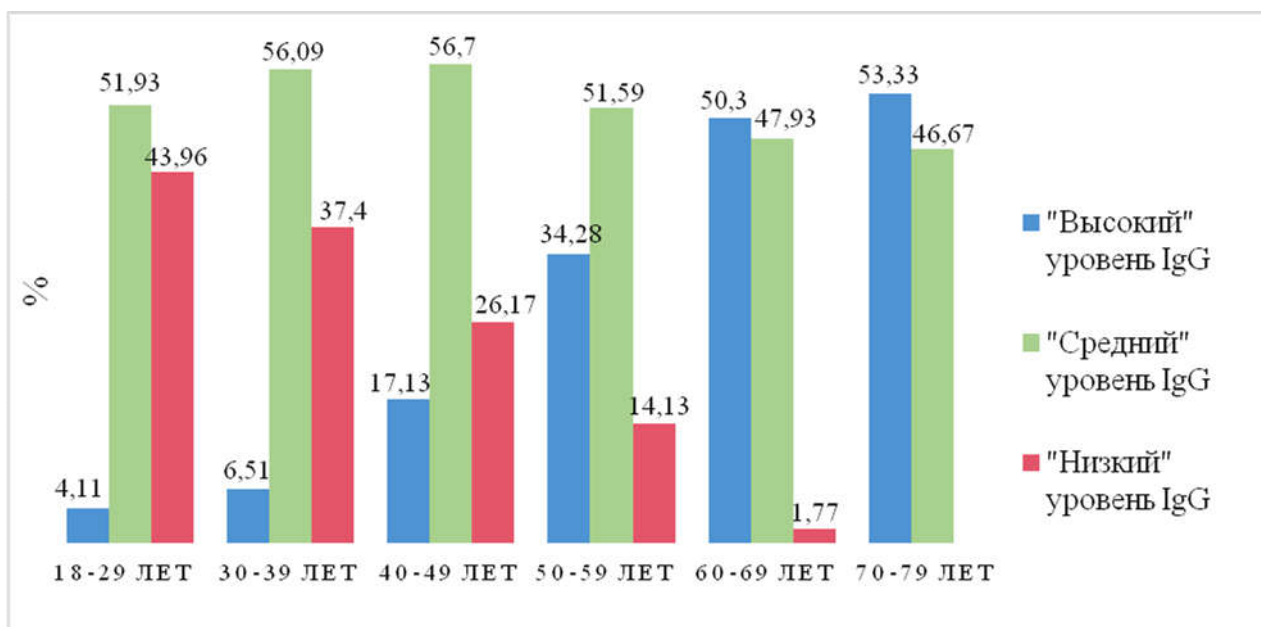


Рисунок 6. Зависимость уровня противокорревого гуморального иммунитета от возраста.

Таким образом, при анализе зависимости уровня противокорревого гуморального иммунитета от возраста были установлены следующие тенденции: при увеличении возраста доля лиц с «высоким» уровнем противокорревого гуморального иммунитета растет, а с «низким» – снижается. Учитывая отсутствие сведений о перенесенных инфекционных заболеваниях у лиц старшей возрастной группы, данная тенденция, вероятно, объясняется наличием у представителей более старшей возрастной группы помимо поствакцинального еще и более стойкого постинфекционного иммунитета, сформированного у соответствующих лиц до введения массовой иммунизации, когда возможность контакта с диким штаммом вируса была достаточна велика. У представителей же молодого возраста вероятность встречи с возбудителем в естественной среде минимизирована, что и обуславливает наличие среди них большой доли серонегативных лиц.

3.2 Динамика формирования гуморального противокорревого иммунитета в ответ на вакцинацию

В литературе имеются упоминания о метаболических предпосылках формирования иммунного ответа [151, 152, 153], показателях формирования поствакцинального противокорревого иммунитета. Изучены параметры клеточного звена иммунитета, цитокиновый профиль и их роль в успешности проведения вакцинации [50, 55, 56, 73]. Тем не менее, данных о метаболитах-предикторах эффективности противокорревой вакцинации в литературе не встречается. Поэтому следующим этапом исследования стала оценка гуморального противокорревого иммунитета, а также биохимических показателей и показателей неспецифического иммунитета после проведения вакцинации и ревакцинации. На данном этапе обследованию подлежало 149 человек, из которых были сформированы опытная и контрольные группы. В опытную группу вошли лица с лабораторно подтвержденным отсутствием противокорревого иммунитета (n=76) в возрасте от 19 до 51 года; среднее

содержание IgG к вирусу кори в сыворотке крови в данной группе составило $0,073 \pm 0,02$ МЕ/мл. В контрольную группу вошли лица, имеющие документальное подтверждение о двукратно проведенной иммунизации против вируса кори, с лабораторно подтвержденным сформированным противокоревым иммунитетом ($n=73$), в возрасте от 19 до 53 лет; среднее содержание IgG к вирусу кори в сыворотке крови в данной группе составило $1,56 \pm 0,11$ МЕ/мл.

Лица из опытной группы после получения добровольного согласия и проведения необходимых медицинских обследований, подтверждающих отсутствие противопоказаний, были вакцинированы и ревакцинированы живой коревой культуральной вакциной (АО «НПО «Микроген», Россия, регистрационный номер ЛС-002140) согласно графику, утвержденному Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям".

Определение концентрации IgG к вирусу кори проводилось через 1 месяц после вакцинации и ревакцинации, а также через 12 месяцев и через 3 года. Поскольку ранее были выявлены особенности в интенсивности формирования поствакцинального гуморального иммунного ответа в зависимости от возраста, динамика образования и сравнение содержания специфических противокоревых антител в опытной и контрольной группах были рассмотрены также с учетом возрастной классификации ВОЗ и разделены на показавшие различия группы старше и моложе 45 лет.

Результаты динамического лабораторного мониторинга за формированием поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу кори представлены в таблице 3.

Результаты динамического лабораторного мониторинга за вакцинацией
против вируса кори

Аналит Ме (Q1-Q3)	Возраст- ная группа	Опытная группа (n=76)		Контрольная группа (n=73)	
		≤44 лет (n=69)	≥45 лет (n=7)	≤44 лет (n=49)	≥45 лет (n=24)
IgG к вирусу кори, МЕ/мл	До V	0,026** (0,005-0,073)	0,065** (0,001-0,103)	0,91 (0,55- 2,04)	2,04 (2,00- 2,13)
	после V1	1,58 (0,70-1,93)	1,16* (0,72-1,59)		
	после V2	0,97 (0,65-1,55)	1,20* (0,97-1,79)		
	12 мес после V2	0,91 (0,46-1,26)	1,61* (0,76-2,45)		
	3 года после V2	0,79 (0,63-1,21)	0,71* (0,51-0,98)	0,85 (0,63-1,8)	1,97 (1,77- 2,18)

*p<0,05, **p<0,001

Через 1 месяц после проведенной вакцинации (V1) положительный результат при определении противокоревых IgG был получен у 94,7% лиц. Специфический гуморальный иммунный ответ после вакцинации не сформировался у лиц в возрасте 36-48 лет. Среднее содержание IgG к вирусу кори в опытной группе без учета возраста составило 1,34 (0,54-1,86) МЕ/мл. В возрастной группе до 45 лет через 1 месяц после проведенной вакцинации не было выявлено достоверных различий в содержании противокоревых IgG в сыворотке крови в опытной и контрольной группе (1,58 и 0,91 МЕ/мл соответственно). В возрастной группе старше 45 лет в опытной группе уровень IgG к вирусу кори был достоверно ниже по сравнению с контрольной (1,16 и 2,04 МЕ/мл соответственно).

Через 1 месяц после ревакцинации (V2) противокоревой иммунитет сформировался у 98,6% обследованных. Среднее содержание IgG к вирусу кори в опытной группе без учета возраста составило 1,06 (0,68-1,45) МЕ/мл. В возрастной категории до 45 лет в опытной группе содержание специфических противокоревых антител IgG снизилось (0,97 МЕ/мл), но достоверных различий с контрольной группой также не было выявлено. В возрастной категории старше 45 лет в опытной группе уровень IgG к вирусу кори хоть и повысился (1,20 МЕ/мл), но не достиг значений контрольной группы.

Через 12 месяцев после ревакцинации положительный результат при определении противокоревых IgG был отмечен у 94,7% лиц. Среднее содержание IgG к вирусу кори в опытной группе без учета возраста составило 0,93 (0,45-1,33) МЕ/мл. Средняя концентрация IgG к вирусу кори в опытной группе в возрастной категории до 45 лет составила 0,91 МЕ/мл, старше 45 лет – 1,61 МЕ/мл; значения в опытной группе колебались в пределах 0,074-2,874 МЕ/мл. Таким образом, у большинства лиц специфический гуморальный ответ был сформирован в периоды вакцинации и ревакцинации, и достаточное количество IgG к вирусу кори сохранилось спустя год. Помимо этого, нами было отмечено, что для большинства лиц характерно нарастание или сохранение уровня специфических противокоревых IgG по сравнению с V2.

Через 3 года после ревакцинации положительный результат при определении противокоревых IgG был отмечен у 92,1% лиц. Среднее содержание IgG к вирусу кори в опытной группе без учета возраста составило 0,71 (0,31-1,01) МЕ/мл. Таким образом, сформировался достаточный уровень противокорьевого иммунитета, однако, в когорте обследуемых лиц выявлены случаи как первичных, так и вторичных вакцинальных неудач. Помимо этого, наблюдалось достоверное снижение

средних значений противокоревых IgG за трехлетний период в 1,9 раз ($p < 0,05$).

Отрицательный результат при определении противокоревых IgG был отмечен у 5,3% обследованных. При этом среди лиц данной группы динамика антителообразования имела различные направленности:

- выработка специфических антител не наблюдалось ни через 1 месяц после вакцинации, ни через 1 месяц после ревакцинации;
- слабый иммунный ответ при введении первой дозы вакцины (содержание IgG к вирусу кори не превышало 0,5 МЕ/мл) с последующим снижением специфических антител через 1 месяц после введения бустер-дозы и практически полное отсутствие антител через 1 год;
- интенсивный иммунный ответ при введении первой дозы вакцины (содержание IgG к вирусу кори не превышало 1,5 МЕ/мл) с последующим двукратным снижением специфических антител через 1 месяц после введения бустер-дозы и практически полное отсутствие антител через 1 год.

Данный факт, по всей видимости, можно объяснить индивидуальными особенностями функционирования иммунной системы, препятствующими формированию эффективного поствакцинального противокорьевого гуморального ответа.

Клинический пример 1:

Пациентка К., 43 года, врач-физиотерапевт. Содержание IgG к вирусу кори – $< 0,07$ МЕ/мл. Проведена вакцинация живой коревой культуральной вакциной (АО «НПО «Микроген», Россия). Через 1 месяц после вакцинации содержание IgG к вирусу кори – $< 0,07$ МЕ/мл. Через 3 месяца проведена ревакцинация. Через 1 месяц после ревакцинации содержание IgG к вирусу кори – 0,151 МЕ/мл. Через 12 месяцев – 0,128 МЕ/мл. Согласно инструкции производителя ИФА набора на всех этапах вакцинации результат исследования интерпретируется как отрицательный, хотя и было отмечено нарастание содержания специфических антител от вакцинации к

ревакцинации. За последний год пациентка имела в анамнезе частые простудные заболевания, что, возможно, могло стать причиной отсутствия иммунного ответа на вакцинацию против кори.

Клинический пример 2:

Пациент А., 30 лет, врач-хирург. Содержание IgG к вирусу кори – $<0,07$ МЕ/мл. Проведена вакцинация живой коревой культуральной вакциной (АО «НПО «Микроген», Россия). Через 1 месяц после вакцинации содержание IgG к вирусу кори – $0,236$ МЕ/мл. Через 3 месяца проведена ревакцинация. Через 1 месяц после ревакцинации содержание IgG к вирусу кори – $0,352$ МЕ/мл. Через 12 месяцев содержание IgG к вирусу кори составило – $0,08$ МЕ/мл – результат отрицательный. Несмотря на положительные результаты оперативного серомониторинга, через год специфические антитела не определялись. Через 2 месяца после ревакцинации у пациента был диагностирован посттравматический эпикондилит, прошел курс лечения глюкокортикостероидами, обладающих иммунодепрессивным действием (угнетение пролиферации лимфоцитов, подавление миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, снижение выработки иммуноглобулинов), что по всей видимости и обуславливает утрачивание слабо сформированного гуморального иммунного ответа.

Клинический пример 3:

Пациентка А., 43 года, медицинская сестра терапевтического отделения. Содержание IgG к вирусу кори – $<0,07$ МЕ/мл. Проведена вакцинация живой коревой культуральной вакциной (АО «НПО «Микроген», Россия). Через 1 месяц после вакцинации содержание IgG к вирусу кори – $1,79$ МЕ/мл. Через 3 месяца проведена ревакцинация. Через 1 месяц после ревакцинации содержание IgG к вирусу кори – $0,811$ МЕ/мл. Данные результаты производителем интерпретируются как положительные. Однако, через 12 месяцев содержание IgG к вирусу кори составило $0,101$ МЕ/мл – результат отрицательный. Несмотря на значительное повышение содержания IgG к

вирусу кори после вакцинации после ревакцинации их количество снизилось практически в 2 раза, а через год антитела практически исчезли. У пациента не выявлено каких-либо особенностей инфекционного и аллергологического анамнеза, прием лекарственных препаратов, которые потенциально могли повлиять на исход вакцинации, отрицает.

Клинический пример 4:

Пациентка Ш., 46 лет, врач-эндокринолог. Содержание IgG к вирусу кори – $<0,07$ МЕ/мл. Проведена вакцинация живой коревой культуральной вакциной (АО «НПО «Микроген», Россия). Через 1 месяц после вакцинации содержание IgG к вирусу кори – $1,673$ МЕ/мл. Через 3 месяца проведена ревакцинация. Через 1 месяц после ревакцинации содержание IgG к вирусу кори – $0,508$ МЕ/мл. Данные результаты производителем интерпретируются как положительные. Однако, через 12 месяцев содержание IgG к вирусу кори составило $0,336$ МЕ/мл – результат отрицательный. Через 3 года – $0,118$ МЕ/мл. Несмотря на значительное повышение содержания IgG к вирусу кори после вакцинации после ревакцинации их количество снизилось практически в 3 раза, через год – еще в два раза, а через 3 года антитела практически исчезли. Помимо этого, у пациентки спустя 3 года обнаружен дефицит IgA – $0,47$ г/л (нижняя граница референтного интервала – $0,70$ г/л).

Таким образом, в ходе нашего исследования были установлены индивидуальные особенности выработки специфического гуморального иммунитета на противокоревую вакцинацию. Отсутствие единой закономерности формирования антительного ответа на повторную вакцинацию во взрослом возрасте у ранее вакцинированных лиц можно объяснить наличием иммунологической памяти, связанной с функционированием клеточного звена иммунитета, играющего особую роль при инвазии вируса кори. У ранее привитых лиц может не происходить образования противокоревых антител плазматическими клетками, но, тем не менее, у них может сохраниться достаточное количество субпопуляции В-

лимфоцитов клеток памяти, которые при повторном внедрении возбудителя (в том числе и при вакцинации живыми вакцинами) способны трансформироваться в плазматические клетки и интенсивно продуцировать специфические иммуноглобулины, обеспечивая эффективный иммунный ответ [4, 84].

Известен ряд аспектов, влияющих на скорость формирования иммунного ответа. К ним относятся особенности самого организма (возраст, пол, раса, наличие сопутствующих заболеваний), перинатальные факторы (гестационный возраст, вес при рождении, способ кормления) и внешние факторы (ранее сформированный иммунитет, микробиота, перенесенные инфекционные заболевания и контакт с инфекционными больными, прием лекарственных препаратов) [143]. Кроме того, факторы окружающей среды (социально-экономические аспекты, природные факторы, уровень антропогенной нагрузки), поведенческие факторы (курение, употребление алкоголя и психотропных веществ, уровень физической нагрузки, режим сна, гиподинамия) и факторы питания (индекс массы тела, достаточность в рационе микроэлементов и витаминов, пищевое поведение, диеты, энтеропатии) также могут повлиять на формирование поствакцинального иммунного ответа [197].

Однако маловероятно, что влияние только лишь факторов окружающей среды может фактически аннулировать формирование поствакцинального иммунитета. По-видимому, экзогенные факторы могут лишь усугубить изначально неэффективный иммунный ответ.

При анализе результатов нашего исследования было отмечено, что уровень противокорревого иммунитета в контрольной группе у лиц старшего возраста (более 45 лет) был выше, чем у более молодых представителей. Данный факт может объясняться тем, что у лиц старшего возраста кроме поствакцинального сформирован еще и постинфекционный иммунитет, приобретенный до введения массовой иммунизации. У лиц молодого

возраста содержание специфических противокоревых иммуноглобулинов достигло значений контрольной группы соответствующей возрастной группы уже после первой вакцинации, тогда как у представителей старшей возрастной группы уровень специфических противокоревых антител был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой даже после ревакцинации.

Через месяц после проведения первой иммунизации у 5,3% лиц не был достигнут защитный уровень противокоревых IgG, и лишь проведение ревакцинации позволило сформировать у них гуморальный противокоревой иммунитет. Данный факт свидетельствует о необходимости соблюдения двукратного режима вакцинации против кори. В рутинной клинико-эпидемиологической практике лабораторный мониторинг динамики выработки поствакцинальных антител не проводится и удостовериться в эффективности однократного введения вакцины как правило, невозможно. Необходимо введение бустер-дозы вакцины, поскольку в некоторых случаях только после ее получения формируется достаточное количество антител, что и было подтверждено нашим исследованием.

ГЛАВА IV

УСТАНОВЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ДЛЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

4.1 Особенности иммунологических параметров крови медицинских работников

Установлено, что медицинские работники ежедневно контактируют с различными инфекционными агентами [21], в том числе и с агрессивными лекарственно устойчивыми возбудителями внутрибольничных инфекций, что может приводить к особенностям формирования иммунного статуса в данной декретированной группе [5, 13, 20, 67, 72, 79]. Нами было проведено сравнение значений показателей суммарных IgG, IgM, IgA и IgG к вирусу кори у медицинского персонала многопрофильного стационара (n=81) и административных работников промышленного предприятия, не имеющих контакта с профессиональными факторами вредности (n=97). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Сравнительная характеристика иммунологических показателей у медицинских работников и административных работников промышленного предприятия.

Аналит	Медицинские работники n=81; Me [95% CI]	Адм. работники n=97; Me [95% CI]	p
Ig G к вирусу кори	0,466 [0,316-0,650]	0,737 [0,450-1,181]	< 0,05
Ig A	1,31 [1,18-1,41]	2,08 [1,85-2,47]	< 0,001
Ig G	9,10 [8,37-9,74]	11,42 [10,78-12,00]	< 0,001
Ig M	1,52 [1,34-1,69]	1,12 [0,99-1,25]	< 0,05

Полученные результаты свидетельствуют о том, что по всем исследованным показателям выявлены статистически достоверные различия. При этом, у медицинских работников средние значения оказались ниже, чем у представителей административного звена промышленной отрасли (за исключением IgM суммарного).

4.2 Установление референтных интервалов иммунологических параметров крови для медицинских работников

В связи с выявленными профессиональными особенностями иммунного статуса для медицинских работников были установлены собственные референтные значения для IgG к вирусу кори, а также суммарных IgG, IgM, IgA.

Обследование проводили в рамках медицинского осмотра на базе многопрофильного стационара. Отбор лиц в референтную группу проводили среди лиц в возрасте от 18 до 55 лет на основании разработанной с учетом критериев включения/исключения анкеты (рисунок 7), а также с учетом результатов общего анализа крови; наличия антител к ВИЧ-1,2; суммарных антител к вирусу гепатита С; суммарных антител к HBcoreAg; HBsAg.

ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРОЙ В ПРОЦЕДУРНОМ КАБИНЕТЕ:

Дата взятия биоматериала ____ / ____ / ____ Время взятия ____ : ____
температура тела ____ °С
ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ ДОБРОВОЛЬЦЕМ:

ФИО _____

дата рождения ____ / ____ / ____ пол: муж. жен.

Для женщин наличие беременности: нет да

Принимаете ли Вы постоянно какие-либо медикаменты: нет да
если да, укажите какие _____

Придерживаетесь ли Вы особого типа питания: нет да
если да, укажите какого _____

Употребляли в последние 3 дня алкоголь: нет да

Повышалась ли у Вас температура тела за последние 14 дней: нет да

Принимали ли вы в прошедшие 3 дня какие-либо медикаменты: нет да
если да, укажите название _____ и дату приема _____

Перенесенные инфекционные болезни (какие, когда) _____

Наличие хронических заболеваний (хронические инфекции, онкологические, аутоимунные, ревматологические, аллергические заболевания) _____

Нахождение в контакте с больным корью и другими экзантемными заболеваниями в течение последнего месяца: нет да

Перенесенная корь в анамнезе: нет да

(Ре)вакцинация к вирусу кори согласно календарю прививок: да нет

Я ознакомлен с условиями проведения исследования и согласен участвовать в нем

Дата ____ / ____ / ____ Подпись участника программы _____

ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ В ЛАБОРАТОРИИ:

Лейкоцитоз: ____ **СОЭ:** ____ **HBsAg** отр пол
Антитела к ВИЧ-1,2 отр пол **Анти-HBcoreAg суммарный** отр пол
Антитела к T.pallidum отр пол **Анти-HCV суммарный** отр пол

Рисунок 7. Анкета для отбора добровольцев в референтную группу.

Для установления референтных интервалов использовали традиционный подход с применением критериев включения и исключения, расчет референтных интервалов проводили в соответствии с протоколом CLSI C28-A3 [102]. Критерии включения и исключения представлены в таблице 5.

Таблица 5

Критерии включения/исключения для референтной группы

Критерии включения	Критерии исключения
Практически здоровые лица (1-2 группы здоровья)	Наличие хронических заболеваний (хронические инфекции, онкологические заболевания, аутоимунные заболевания, аллергические заболевания, иммунодефициты)
Наличие документальных сведений о вакцинации/ревакцинации к вирусу кори согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям"	Отсутствие документальных сведений о вакцинации/ревакцинации к вирусу кори согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям"
Отсутствие гипертермии в день сдачи анализа и за 14 дней до него	Нахождение в контакте с больным корью и другими экзантемными заболеваниями в течение последнего месяца
	Беременность
	Наличие противопоказаний к вакцинации
	Перенесенная корь в анамнезе
	Лабораторно подтвержденное наличие социально-значимых вирусных инфекций (ВИЧ/ вирусный гепатит В/ вирусный гепатит С/ сифилис)
	Лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ

В анкетировании приняли участие 217 человек. Образцы сыворотки крови 23 участников были исключены из последующего исследования из-за рецидивирующих инфекций, наличия аллергических и ревматологических заболеваний, беременности.

Стандартизация преаналитического этапа на долабораторном уровне была обеспечена инструкциями по подготовке к исследованиям для обследуемых лиц и инструкциями среднего медицинского персонала по правилам и технике осуществления взятия и транспортировки проб крови. Накануне исследования обследуемым лицам было рекомендовано исключить интенсивные физические нагрузки, прием алкоголя, употребление жирной пищи. Взятие крови происходило в утренние часы, натощак, путем пункции кубитальной вены с использованием вакуумных систем взятия крови с наложением жгута не более одной минуты. Транспортировка образцов в лабораторию осуществлялась сразу после их получения в специальных контейнерах, не допуская нагревания и охлаждения пробы.

Стандартизация преаналитического этапа на лабораторном уровне была обеспечена оценкой поступающих биопроб с применением критериев качества преаналитического этапа (соблюдение правил доставки биоматериала в лабораторию, совпадение маркировок пробирок и направлений на исследование, достаточный объем биопробы для проведения исследований, отсутствие гемолиза, липемии и иктеричности сыворотки после центрифугирования). Поскольку в инструкции к реагентам производителем не указано точное значения индексов гемолиза, липемии и иктеричности, которые могут привести к интерференции и получению некорректного результата, оценка образцов по данным параметрам происходила как визуально, так и с применением индексов интерференции, определяемым на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus «Roche-Diagnostics» (Швейцария) [45] Из исследования исключались образцы с индексами гемолиза, липемии и иктеричности выше 10.

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена требующимися по регламенту ежегодным и ежедневным техническим обслуживанием оборудования; ежедневным осуществлением внутрилабораторного контроля качества с построением контрольных карт Леви-Дженнинга с использованием сертифицированных контрольных материалов; проведением исследований одним и тем же врачом КДЛ; участием лаборатории в Федеральной системе внешней оценки качества и других программах внешней оценки качества; наличием лабораторной информационной системы ЛИС. Так как для обнаружения групп риска по заболеванию корью необходимо выявить лиц с недостаточным уровнем специфических противокоревых IgG, клинически значимо установить только нижние границы референтных интервалов для данного показателя. Поскольку ранее в нашем и в ряде других исследований по оценке гуморального противокорьевого иммунитета к вирусу кори у медицинских работников было статистически достоверно установлено, что в группе лиц молодого возраста процент серонегативных лиц выше [48, 19], целесообразно отдельно разработать референтные интервалы для разных возрастных групп. Референтная группа до 45 лет состояла из 103 человек; референтная группа старше 45 лет – из 91 человека. Полученные результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6

Статистические результаты расчета референтных интервалов для IgG к вирусу кори

Референтная группа	X ср, Ме/мл	Min, Ме/мл	Max, Ме/мл	Критерий Д'Агостино-Пирсона	Нижний предел 95% ДИ, Ме/мл	90% ДИ для нижнего предела, Ме/мл
<45 лет (n=103)	0,613	0,079	2,180	<0,0001	0,097	0,082-0,121
≥45 лет (n=91)	1,272	0,137	5,000	<0,0001	0,171	0,155-0,220

Поскольку полученные значения не подчинялись законам нормального распределения, расчет референтных интервалов проводили непараметрическим методом в виде 5-95% доверительного интервала, согласно которому у 90% здоровых лиц обнаруживают «нормальные» лабораторные показатели и у 10% здоровых лиц «ненормальные». Нижнее референтное значение для группы младше 45 лет составило 0,097 МЕ/мл; для группы старше 45 лет – 0,171 МЕ/мл. Согласно инструкции производителя при содержании IgG к вирусу кори менее 0,120 МЕ/мл результат исследования интерпретируется как отрицательный, при 0,120-0,180 МЕ/мл как сомнительный.

Таким образом, рассчитанные границы для интерпретации содержания IgG к вирусу кори составлены для разных возрастных групп с учетом прививочного анамнеза, перенесенных инфекционных заболеваний и принадлежности обследованных лиц к определенной группе риска (медицинские работники). Установленные нами референтные интервалы оказались отличными от заявленных производителем значений для интерпретации результатов определения IgG к вирусу кори. Каждой лаборатории целесообразно разрабатывать собственные референтные интервалы для конкретных референтных групп [59]. Полученные нами данные легли в основу разработки способа определения необходимости ревакцинации против кори у медицинских работников (Патент на изобретение «Способ определения необходимости ревакцинации против кори у медицинских работников» № 2752144. Заявка: 2020136339. Опубликовано: 23.07.2021 Бюл. № 21) и применяются при дополнительных медицинских осмотрах медицинского персонала.

Клинический пример 1.

Пациент Т., 25 лет, врач-хирург, содержание IgG к вирусу кори в сыворотке крови 0,673 Ме/мл (более 0,097 Ме/мл; возрастная группа до 45 лет) – согласно установленным нами референтным интервалам,

ревакцинация не показана. При динамическом наблюдении (через 12 месяцев) содержание IgG к вирусу кори в сыворотке крови составило 0,589 Ме/мл – положительный результат.

Клинический пример 2.

Пациент С., 35 лет, медицинская сестра, концентрация IgG к вирусу кори в сыворотке крови 0,079 Ме/мл (менее 0,097 Ме/мл; возрастная группа до 45 лет) – показана ревакцинация. Ревакцинация проведена согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». При динамическом наблюдении (через 6 месяцев) содержание IgG к вирусу кори в сыворотке крови составило 0,873 Ме/мл – положительный результат.

Клинический пример 3.

Пациент З., 53 года, врач-инфекционист, содержание IgG к вирусу кори в сыворотке крови 1,347 МЕ/мл (более 0,171 Ме/мл; возрастная группа старше 44 лет) – ревакцинация не показана. При динамическом наблюдении (через 12 месяцев) содержание IgG к вирусу кори в сыворотке крови составило 0,943 МЕ/мл – положительный результат.

Клинический пример 4.

Пациент А., 48 лет, врач-реаниматолог, содержание IgG к вирусу кори в сыворотке крови – 0,135 МЕ/мл (менее 0,171 Ме/мл; возрастная группа старше 44 лет) – показана ревакцинация. Ревакцинация проведена согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». При динамическом наблюдении (через 6 месяцев) содержание IgG к вирусу кори в сыворотке крови составило 1,247 МЕ/мл – положительный результат.

Как было показано ранее, не всегда наличие документальных сведений о проведенной в срок вакцинации является гарантом наличия гуморального

противокорревого иммунитета. При неблагополучной эпидемиологической ситуации результат анализа на IgG к вирусу кори для врача-эпидемиолога и инфекциониста является по сути единственным документальным основанием для принятия решения о необходимости направления на вакцинацию при отсутствии противопоказаний, установленных соответствующим документом [41]. В настоящее время метод иммуноферментного анализа является наиболее доступным (экономически малозатратным, нетрудоемким) при массовом обследовании пациентов. Тем не менее на данный момент ни в России, ни в мире нет ни одного регламентирующего документа с указанием протективного уровня IgG к вирусу кори. В связи с этим врачи-клиницисты вынуждены пользоваться значениями, установленными производителями тест-системы. Для постановки диагноза корь референтные интервалы для противокорревых IgG не применяются, поскольку для этого исследуются парные сыворотки и большее значение будет играть кратность нарастания специфических антител в сыворотке крови, а не конкретные числовые значения результатов. Проблематичным становится интерпретировать результаты у здоровых лиц. Установление защитных титров противокорревых, да и других противоинфекционных антител, является перспективным, но в то же время длительным и трудоемким исследованием. При выявлении лиц из групп риска с низким уровнем иммунитета встает вопрос о целесообразности применения для интерпретации результатов значений, установленных производителем, основанных лишь на аналитических характеристиках тест-системы.

Далее были рассчитаны референтные интервалы для суммарных IgG, IgM, IgA. Результаты представлены в таблице 7.

Установленные референтные интервалы суммарных IgG, IgM, IgA для
медицинских работников.

Аналит	IgA сумм	IgM сумм	IgG сумм
РИ производителя	0,7-4,00	0,40-2,30	4,8-16,0
РИ рассчитанный	0,57-3,97	0,31-3,40	4,86-17,82
90% ДИ для нижнего предела	0,48-0,67	0,03-0,49	4,40-5,81
90% ДИ для верхнего предела	3,32-6,27	2,94-5,42	15,86-18,52

Рассчитанные нами референтные интервалы для суммарных IgA практически совпали с теми, что были заявлены производителем. Для суммарных IgG и IgM установленная нами верхняя граница референтного интервала оказалась выше, чем у производителя.

Для оценки приемлемости разработанных референтных интервалов было проведено сравнение отклонения полученных значений с общей аналитической ошибкой (TEa).

Расчет TEa проводили в соответствии с требованиями ГОСТ Р 53133.1-2008 «Технологии лабораторные клинические, контроль качества клинических лабораторных исследований» по формуле:

$$TEa = B\% + 1,96 * CVi$$

где B% – показатель аналитического смещения;

CVi – коэффициент внутрииндивидуальной вариации (в %);

1,96 – множитель, обеспечивающий приемлемый 95% доверительный интервал для допустимой ошибки.

Для суммарных IgG, IgA и IgM значения CVi% были взяты из Базы данных биологической вариации (EuBIVAS) Европейской федерации лабораторной медицины (EFLM). Значения B% получены по результатам

внешней оценки качества в системе ФСВОК (Федеральная система внешней оценки качества).

Для противокоревых IgG значения CVi% были рассчитаны по результатам обследования 15 клинически здоровых лиц. Критерии включения и исключения были такими же, как и при подборе референтных лиц. От обследуемых лиц было получено по три образца сыворотки крови с интервалом семь дней. Значение CVi% рассчитывался по формуле:

$$CVi = \frac{\sqrt{MS \text{ within groups}}}{mean}$$

где: CVi – коэффициент внутрииндивидуальной вариации (в %);

MS within groups – среднеквадратичное отклонение индивидуального значения от индивидуального среднего значения;

mean – среднее значение показателя в группе.

Расчет показателя аналитического смещения проводили на основе алгоритмов протокола CLSI EP15-A2 на основании результатов, полученных при сравнении параллельного исследования 20 образцов сыворотки крови используемым методом («ВектоКорь-IgG», ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и методом сравнения («Enzygnost Anti-Measles-virus/IgG», «Dade Behring», Германия).

Результаты расчета общей аналитической ошибки для суммарных иммуноглобулинов представлены в таблице 8.

Таблица 8

Расчет общей аналитической ошибки для суммарных IgG, IgA и IgM, противокоревых IgG сыворотки крови.

Аналит	CVi%	B%	TEa%
IgG суммарные	4,5	2,5	11,3
IgA суммарные	5,4	6,5	17,1
IgM суммарные	5,9	12,3	23,9
IgG к вирусу кори	4,3	6,4	14,8

Результаты сравнения границ рассчитанных РИ и РИ производителя с учетом общей аналитической ошибки представлены в таблице 9.

Таблица 9

Результаты сравнения границ рассчитанных референтных с референтными интервалами производителя.

Аналит	Разница с РИ производителя Δ , %		TEa, %	$\Delta > TEa$
	Верхний предел РИ	Нижний предел РИ		
IgG суммарные	+1,3	+11,4	11,3	+
IgA суммарные	-18,6	-0,75	17,1	+
IgM суммарные	-22,5	+47,8	23,9	+
IgG к вирусу кори	-	-19,2	14,8	+
	-	+42,5		+

Таким образом, разница между рассчитанными и указанными в инструкциях пределами референтных интервалов превышает общую аналитическую ошибку для всех аналитов, а значит установленные значения не являются результатом случайной и/или систематической ошибки при определении суммарных IgG, IgA, IgM и протевокоревых IgG.

Поскольку возраст и профессиональная принадлежность являются критериями межиндивидуальной вариации, следовательно оба этих фактора могут дополнительно повлиять на биологическую вариацию, которая лежит в основе концепции разработки референтных интервалов. Таким образом, референтные интервалы для суммарных антител для иммунизированных лиц следует разрабатывать отдельно.

Во многих исследованиях обнаружены различия в содержании показателей иммунитета в сыворотке крови, что может быть связано с характером питания, экологическими и расовыми различиями [88, 105, 123]. В нашем исследовании выявлена зависимость данных показателей от профессиональной деятельности и проведения активной иммунизации.

ГЛАВА V

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВАКЦИНАЦИЮ ПРОТИВ КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

5.1 Особенности биохимических и иммунологических показателей крови у медицинских работников в зависимости от возраста и наличия противокорревого иммунитета

В дальнейшем из числа обследованных лиц были сформированы две группы – без иммунитета (n=76) и с иммунитетом (n=73) к вирусу кори – у которых были определены параметры метаболизма (в первую очередь белкового обмена и неспецифические иммунологические показатели). Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10

Биохимические показатели и показатели неспецифического иммунитета в сыворотке крови в группах обследуемых с учетом наличия и отсутствия иммунитета к вирусу кори

	Без иммунитета к вирусу кори n=76 Me (Q1-Q3)	С иммунитетом к вирусу кори n=73 Me (Q1-Q3)
Возраст	28,00 (23,00-40,00)	34,00 (26,00-47,00)*
IgG к вирусу кори, ME/мл	0,03 (0,01-0,08)	2,00 (0,64-2,10)**
Общий белок, г/л	69,75 (64,43-72,35)	68,70 (63,70-72,75)
IgA сумм, г/л	1,64 (1,28-2,23)	1,02 (0,79-1,40)**
IgM сумм, г/л	1,11 (0,75-1,53)	1,94 (1,52-2,26)**
IFN γ , пг/мл	3,79 (3,16-4,60)	3,56 (2,97-4,41)

Продолжение табл.10		
IL-6, пг/мл до	7,11 (3,58-11,00)	8,00 (2,91-13,80)
IgG сумм, г/л	7,91 (6,32-9,33)	10,84 (9,15-13,86)**
Общий билирубин, мкмоль/л	7,30 (6,10-9,10)	5,80 (3,95-7,30)**
АЛАТ, Е/л	10,10 (8,05-15,95)	9,90 (7,90-14,25)
АСАТ, Е/л	17,55 (14,73-20,93)	16,50 (12,90-19,90)
Мочевина, ммоль/л	4,75 (4,13-5,38)	4,70 (4,10-5,85)
Креатинин, мкмоль/л	71,85 (64,35-81,23)	71,30 (63,30-84,00)
СРБ, мг/л	1,30 (0,70-2,00)	1,10 (0,80-1,95)
Альбумины, %	57,24 (54,30-59,49)	56,04 (53,40-58,20)
α 1-глобулины, %	3,98 (2,90-4,69)	3,89 (3,34-4,49)
α 2-глобулины, %	9,73 (8,34-11,11)	10,01 (9,01-11,42)
β -глобулины, %	11,85 (10,42-12,90)	11,52 (10,71-12,73)
γ -глобулины, %	16,85 (14,89-19,41)	17,82 (15,76-19,73)*

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$

В сравниваемых группах установлены достоверные различия по 6 из 18 параметрам метаболизма. Безусловно, закономерно различие между содержанием IgG к вирусу кори в данных группах (0,03 МЕ/мл в группе без иммунитета к вирусу кори и 2,00 МЕ/мл в группе с иммунитетом к вирусу кори). Помимо этого, в группе лиц с иммунитетом к вирусу кори достоверно повышено содержание следующих неспецифических иммунологических параметров по сравнению с группой сравнения: IgM суммарный (1,94 и 1,11 г/л соответственно), IgG суммарный (10,84 и 7,91 г/л), фракция γ -глобулинов (17,82 и 16,85%).

В то же время в группе без иммунитета к вирусу кори по сравнению с лицами, имеющими иммунитет, достоверно повышено содержание суммарных IgA (1,64 и 1,02 г/л соответственно), а также общего билирубина (7,30 и 5,80 мкмоль/л).

Таким образом, было установлено, что в группе лиц с отсутствием иммунитета к вирусу кори, снижены большинство параметров неспецифического иммунного ответа по сравнению с обследуемыми, имеющими иммунитет, что может быть связано с менее активным функционированием иммунной системы в целом и, как следствие,

недостаточной выработкой специфических антител в ответ на ранее проведенную вакцинацию.

Поскольку ранее была установлена достоверность зависимость между возрастом и содержания специфического противокорревого IgG, далее решено было установить, имеются ли схожие взаимосвязи и с другими анализатами (без учета содержания IgG к вирусу кори), используя возрастную классификацию ВОЗ. Полученные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

Биохимические показатели и показатели неспецифического иммунитета в сыворотке крови у обследуемых лиц в зависимости от возраста

	≤44 лет (n=118) Me (Q1-Q3)	≥45 лет (n=31) Me (Q1-Q3)
Возраст	28,00 (23,00-35,00)	48,00(47,00-49,00)**
IgG к кори, МЕ/мл	0,141 (0,015-0,800)	2,010 (0,525-2,112)**
Общий белок, г/л	69,00 (64,60-72,12)	69,00 (63,35-74,57)
IgA сумм, г/л	1,40 (1,03-1,85)	1,00 (0,77-1,28)
IgM сумм,г/л	1,34 (0,94-1,94)	2,05 (1,45-2,39)
IFN γ , пг/мл	3,78 (3,14-4,62)	3,21 (2,68-3,99)
IL-6, пг/мл	6,21 (2,50-10,96)	10,30 (4,17-20,35)*
IgG сумм, г/л	9,02 (7,22-11,63)	9,72 (7,67-12,41)
Общий билирубин, мкмоль/л	6,95 (5,40-8,30)	5,80 (4,00-8,05)*
АЛАТ, Е/л	9,90 (7,97-14,10)	10,10 (7,92-14,35)
АСАТ, Е/л	17,20 (14,07-20,55)	15,80 (12,22-18,25)
Мочевина, ммоль/л	4,80 (4,17-5,50)	4,50 (3,90-5,95)
Креатинин, мкмоль/л	71,60 (64,72-81,50)	72,60 (55,70-90,77)
СРБ, мг/л	1,30 (0,80-2,13)	1,10 (0,42-1,65)
Альбумины, %	57,03 (54,52-59,08)	54,36 (53,21-57,79)*
α 1-глобулины, %	3,96 (3,02-4,75)	3,89 (3,45-4,27)
α 2-глобулины, %	9,77 (8,42-10,66)	11,17 (9,16-11,93)*
β -глобулины, %	11,64 (10,62-12,65)	12,35 (11,05-13,07)
γ -глобулины, %	17,22 (15,37-19,58)	17,87 (15,68-19,15)

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$

Были выявлены следующие достоверные возрастные особенности: в группе старше 45 лет содержание IL-6 превышало таковые в группе до 45 лет (10,30 и 6,21 пг/мл), процентное содержание α 2-глобулинов (11,17 и 9,77 %); в возрастной группе до 45 лет по сравнению с более старшей группой

преобладало содержание суммарных IgA (1,40 и 1,00 г/л), общего билирубина (6,95 и 5,80 мкмоль/л), процентное содержание фракции альбумина (57,03 и 54,36%).

В дальнейшем изучались возрастные особенности в группе лиц без иммунитета к вирусу кори (таблица 12) и в группе с иммунитетом (таблица 13).

Таблица 12

Биохимические показатели и показатели неспецифического иммунитета в сыворотке крови у лиц с отсутствием иммунитета к вирусу кори в зависимости от возраста

	≤44 лет (n=69) Me (Q1-Q3)	≥45 лет (n=7) Me (Q1-Q3)
IgG к кори, МЕ/мл	0,026 (0,005-0,073)	0,065 (0,001-0,103)
Общий белок, г/л	69,70 (65,12-72,35)	69,85 (66,30-73,60)
IgA сумм, г/л	1,54 (1,26-2,16)	1,79 (1,33-1,99)
IgM сумм, г/л	1,07 (0,73-1,46)	1,80 (1,00-2,21)
IFN γ , пк/мл	3,74 (3,09-4,59)	4,38 (3,68- 5,93)
IL-6, пг/мл	5,32 (3,43-10,83)	13,06
IgG сумм, г/л	7,89 (6,32-9,19)	8,03 (6,63-9,00)
Общий билирубин, мкмоль/л	7,35 (6,40-9,30)	6,30 (5,10-7,90)
АЛАТ, Е/л	10,10 (7,77-14,70)	10,20 (9,10-27,10)
АСАТ, Е/л	17,30 (14,20-20,42)	17,90 (17,20-21,50)
Мочевина, ммоль/л	4,70 (4,20-5,20)	5,00 (3,90-5,90)
Креатинин, мкмоль/л	72,50 (65,32-82,75)	70,60 (65,70-74,70)
СРБ, мг/л	1,30 (0,72-2,00)	1,25 (0,30-2,00)
Альбумины, %	57,42 (55,09-59,86)	55,43 (53,27-57,25)
α 1-глобулины, %	4,03 (2,93-4,81)	3,35 (2,84-4,49)
α 2-глобулины, %	9,59 (8,34-10,79)	10,64 (9,10-11,34)
β -глобулины, %	11,81 (10,37-12,85)	12,54 (11,32-12,88)
γ -глобулины, %	16,60 (14,82-19,04)	17,52 (15,76-19,79)

В данной группе достоверных возрастных различий выявлено не было, хотя отмечена тенденция к более высокому содержанию всех неспецифических иммунологических параметров у лиц старшей возрастной группы.

Биохимические показатели и показатели неспецифического иммунитета
в сыворотке крови у лиц с наличием иммунитета к вирусу кори в
зависимости от возраста

	≤44 лет (n=49) Me (Q1-Q3)	≥45 лет (n=24) Me (Q1-Q3)
IgG к кори, МЕ/мл	0,91 (0,55-2,04)	2,04 (2,00-2,13)*
Общий белок, г/л	68,75 (64,10-73,70)	67,60 (62,67-70,75)
IgA сумм, г/л	0,96 (0,77-1,29)	1,25 (0,83-1,54)
IgM сумм, г/л	1,94 (1,52-2,30)	1,79 (1,33-2,10)
IFN γ , пг/мл	3,52 (3,02-4,08)	3,90 (2,94-5,41)
IL-6, пг/мл	7,68 (2,09-11,32)	8,69 (4,09-24,24)
IgG сумм, г/л	11,03 (9,24-14,03)	10,43 (8,65-13,08)
Общий билирубин, мкмоль/л	5,65 (4,00-8,20)	5,50 (4,02-6,67)
АЛАТ, Е/л	9,25 (7,90-13,90)	11,00 (8,17-15,42)
АСАТ, Е/л	16,50 (12,30-19,20)	16,10 (13,82-21,25)
Мочевина, ммоль/л	4,50 (3,90-6,10)	5,30 (4,45-5,80)
Креатинин, мкмоль/л	71,95 (57,90-84,90)	70,40 (64,35-78,27)
СРБ, мг/л	1,10 (0,80-1,70)	1,50 (0,97-2,42)
Альбумины, %	56,55 (53,91-58,20)	54,24 (52,97- 57,87)
α 1-глобулины, %	3,86 (3,45-4,46)	3,96 (3,28-4,48)
α 2-глобулины, %	9,89 (8,69-10,59)	11,42 (9,34-12,01)*
β -глобулины, %	11,32 (10,68-12,48)	12,25 (10,94-13,20)
γ -глобулины, %	17,97 (16,31-19,54)	17,54 (15,59-20,31)

* $p \leq 0,05$

При сравнении данных групп уже закономерно обнаружилось достоверное повышение содержания IgG к вирусу кори в старшей возрастной группе (2,04 и 0,91 МЕ/мл), а также содержания α 2-глобулинов (11,42 и 9,89%).

Таким образом, установлены возраст-специфические особенности содержания показателей белкового обмена и неспецифических иммунологических параметров. Помимо этого, выявлены и достоверные различия содержания данных аналитов между группами лиц со сформированным и несформированным противокоревым иммунитетом. Однако внутри этих групп межвозрастных различий установлено не было.

Следовательно, наиболее целесообразным представляется сравнение между собой лиц с наличием и отсутствием противокорревого иммунитета до 45 лет (таблица 14) и старше 45 лет (таблица 15).

Таблица 14

Биохимические показатели и показатели неспецифического иммунитета в сыворотке крови в группах обследуемых лиц с учетом наличия и отсутствия иммунитета к вирусу кори в возрасте до 45 лет

	Без иммунитета к вирусу кори n=69 Me (Q1-Q3)	С иммунитетом к вирусу кори n=49 Me (Q1-Q3)
Возраст	25,00 (22,25-36,75)	29,00 (25,00-34,00)
IgG к кори, МЕ/мл	0,026 (0,005-0,073)	0,91 (0,55-2,04)**
Общий белок, г/л	69,70 (65,12-72,35)	68,75 (64,10-73,70)
IgA сумм, г/л	1,54 (1,26-2,16)	0,96 (0,77-1,29)**
IgM сумм, г/л	1,07 (0,73-1,46)	1,94 (1,52-2,30)**
IFN γ , пг/мл	3,74 (3,09-4,59)	3,52 (3,02-4,08)
IL-6, пг/мл	5,32 (3,43-10,83)	7,68 (2,09-11,32)
IgG сумм, г/л	7,89 (6,32-9,19)	11,03 (9,24-14,03)**
Общий билирубин, мкмоль/л	7,35 (6,40-9,30)	5,65 (4,00-8,20)**
АЛАТ, Е/л	10,10 (7,77-14,70)	9,25 (7,90-13,90)
АСАТ, Е/л	17,30 (14,20-20,42)	16,50 (12,30-19,20)
Мочевина, ммоль/л	4,70 (4,20-5,20)	4,50 (3,90-6,10)
Креатинин, мкмоль/л	72,50 (65,32-82,5)	71,95 (57,90-84,90)
СРБ, мг/л	1,30 (0,72-2,00)	1,10 (0,80-1,70)
Альбумины, %	57,42 (55,09-59,86)	56,55 (53,91-58,20)
α 1-глобулины, %	4,03 (2,93-4,81)	3,86 (3,45-4,46)
α 2-глобулины, %	9,59 (8,34-10,79)	9,89 (8,69-10,59)
β -глобулины, %	11,81 (10,37-12,85)	11,32 (10,68-12,48)
γ -глобулины, %	16,60 (14,82-19,04)	17,97 (16,31-19,54)*

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$

В возрастной группе до 45 лет выявлены достоверные различия по следующим параметрам: в группе лиц с иммунитетом к вирусу кори достоверно превышено содержание следующих неспецифических иммунологических параметров по сравнению с группой сравнения:

суммарных IgM (1,94 и 1,07 г/мл соответственно); суммарных IgG (11,03 и 7,89 г/л), а также γ -глобулинов (17,97 и 16,60%).

В то же время в группе без иммунитета к вирусу кори по сравнению с лицами, имеющими иммунитет, достоверно повышено содержание суммарных IgA (1,54 и 0,96 г/л соответственно), а также общего билирубина (7,35 и 5,65 мкмоль/л).

Таблица 15

Биохимические показатели и показатели неспецифического иммунитета в сыворотке крови в группах обследуемых лиц с учетом наличия и отсутствия иммунитета к вирусу кори в возрасте старше 45 лет

	Без иммунитета к вирусу кори n=7 Me (Q1-Q3)	С иммунитетом к вирусу кори n=24 Me (Q1-Q3)
Возраст	47,00 (47,00-48,00)	49,00 (47,00-49,00)
IgG к кори, МЕ/мл	0,065 (0,001-0,103)	2,04 (2,00-2,13)**
Общий белок, г/л	69,85 (66,30-73,60)	67,60 (62,67-70,75)
IgA сумм, г/л	1,79 (1,33-1,99)	1,25 (0,83-1,54)*
IgM сумм, г/л	1,80 (1,00-2,21)	1,79 (1,33-2,10)
IFN γ , пг/мл	4,38 (3,68-5,93)	3,90 (2,94-5,41)
IL-6, пг/мл	13,06 (10,3-15,79)	8,69 (4,09-24,24)
IgG сумм, г/л	8,03 (6,63-9,00)	10,43 (8,65-13,08)
Общий билирубин, мкмоль/л	6,30 (5,10-7,90)	5,50 (4,02-6,67)
АЛАТ, Е/л	10,20 (9,10-27,10)	11,00 (8,17-15,42)
АСАТ, Е/л	17,90 (17,20-21,50)	16,10 (13,28-21,25)
Мочевина, ммоль/л	5,00 (3,90-5,90)	5,30 (4,45-5,80)
Креатинин, мкмоль/л	70,60 (65,70-74,70)	70,40 (64,35-78,27)
СРБ, мг/л	1,25 (0,30-2,00)	1,50 (0,97-2,42)
Альбумины, %	55,43 (53,27-57,25)	54,24 (52,97-57,87)
α 1-глобулины, %	3,35 (2,84-4,49)	3,96 (3,28-4,48)
α 2-глобулины, %	10,64 (9,10-11,34)	11,42 (9,34-12,01)
β -глобулины, %	12,54 (11,32-12,88)	12,25 (10,94-13,20)
γ -глобулины, %	17,52 (15,76-19,79)	17,54 (15,59-20,31)

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$

В возрастной группе старше 45 лет достоверной оказалась разница только в содержании суммарных IgA – так же как и в группе до 45 лет его содержание было выше у лиц без иммунитета к вирусу кори по сравнению с группой лиц, сформировавших иммунитет (1,79 и 1,25 г/л).

Таким образом, учитывая то, что среди обследуемых лиц с выявленным низким уровнем противокорревого иммунитета, значительная часть приходится на ранее вакцинированных лиц, можно сделать вывод о том, что в молодом взрослом возрасте особенно важно проводить исследования на содержание IgG к вирусу кори для решения вопроса о необходимости последующей ревакцинации.

Кроме этого, выявленные закономерности содержания параметров метаболизма и неспецифического иммунитета в зависимости от возраста и противокорревого иммунного статуса могут оказаться интересными при изучении формирования поствакцинального иммунного ответа.

5.2 Анализ содержания биохимических и иммунологических показателей в сыворотке крови в динамике вакцинации

При сравнении изменений биохимических показателей в динамике вакцинации были получены следующие результаты (таблица 16). Для лиц опытной группы (получивших 2 дозы противокорревой вакцины) обеих возрастных категорий относительно контрольной (изначально имеющих противокорревой иммунитет) характерно повышение в сыворотке крови общего белка и суммарных IgA как после вакцинации, так и ревакцинации; повышение IFN γ после вакцинации (данная тенденция сохранилась после ревакцинации только для более молодой возрастной группы); повышение α 2- и β -глобулинов после ревакцинации (после вакцинации подобная закономерность наблюдалась снова только в более молодой возрастной группе). Помимо этого, для группы младше 45 лет было характерно снижение концентрации суммарных IgM и альбуминов на всех этапах

вакцинации и повышение активности трансаминаз после ревакцинации. Отдельных возрастспецифических особенностей изменения биохимических параметров крови в динамике вакцинации для группы старше 45 лет выявлено не было.

Таблица 16

Результаты динамического лабораторного мониторинга биохимических и иммунологических параметров сыворотки крови при вакцинации против вируса кори

Аналит Me (Q1-Q3)	Возрастная группа	Опытная группа (n=76)		Контрольная группа (n=73)	
		≤44 лет (n=69)	≥45 лет (n=7)	≤44 лет (n=49)	≥45 лет (n=24)
Общий белок, г/л	До V	69,70 (65,12-72,35)	69,85 (66,30-73,60)	68,75 (64,10-73,70)	67,60 (62,67-70,75)
	после V1	75,40** (73,10-77,20)	73,3** (67,8-75,82)		
	после V2	73,90** (71,90-77,20)	74,50* (72,50-62,90)		
IgA сумм, г/л	До V	1,54** (1,26-2,16)	1,79* (1,33-1,99)	0,96 (0,77-1,29)	1,25 (0,83-1,54)
	после V1	1,99** (1,36-2,48)	2,38* (1,82-4,19)		
	после V2	1,64** (1,12-2,18)	2,09* (1,65-3,92)		
IgM сумм, г/л	До V	1,07** (0,73-1,46)	1,80 (1,00-2,21)	1,94 (1,52-2,30)	1,79 (1,33-2,10)
	после V1	1,28** (0,88-1,67)	1,74 (1,22-2,49)		
	после V2	1,15** (0,88-1,54)	2,13 (1,41-2,56)		
IFN γ , пг/мл	До V	3,74 (3,09-4,59)	4,38 (3,68-5,93)	3,52 (3,02-4,08)	3,90 (2,94-5,41)
	после V1	5,66** (5,30-6,43)	5,35** (5,09-5,94)		
	после V2	5,01** (4,64-5,44)	4,86 (3,81-5,09)		

Продолжение табл. 16					
IL-6, пг/мл	До V	5,32 (3,43-10,83)	13,06 (10,3-15,79)	7,68 (2,09-11,32)	8,69 (4,09-24,24)
	после V1	8,00 (3,90-9,62)	6,85 (2,70-7,09)		
	после V2	7,45 (4,19-10,37)	6,60 (3,88-9,35)		
IgG сумм, г/л	До V	7,89** (6,32-9,19)	8,03 (6,63-9,00)	11,03 (9,24-14,03)	10,43 (8,65-13,08)
	после V1	10,01 (7,87-11,92)	9,02 (6,26-17,41)		
	после V2	6,41** (5,41-7,94)	7,34 (5,50-9,15)		
Общий билирубин, мкмоль/л	До V	7,35** (6,40-9,30)	6,30 (5,10-7,90)	5,65 (4,00-8,20)	5,50 (4,02-6,67)
	после V1	5,40 (3,80-7,60)	3,50 (3,10-3,90)		
	после V2	6,10 (4,10-9,65)	3,25 (2,70-4,00)		
АЛАТ, Е/л	До V	10,10 (7,77-14,70)	10,20 (9,10-27,10)	9,25 (7,90-13,90)	11,00 (8,17-15,42)
	после V1	10,85 (8,65-15,70)	15,70 (12,18-22,18)		
	после V2	12,40* (10,17-15,48)	14,60 (13,10-23,00)		
АСАТ, Е/л	До V	17,30 (14,20-20,42)	17,90 (17,20-21,50)	16,50 (12,30-19,20)	16,10 (13,28-21,25)
	после V1	16,85 (13,95-21,00)	20,60 (16,17-22,65)		
	после V2	18,40* (15,57-22,13)	20,65 (16,80-23,20)		
Мочевина, ммоль/л	До V	4,70 (4,20-5,20)	5,00 (3,90-5,90)	4,50 (3,90-6,10)	5,30 (4,45-5,80)
	после V1	4,90 (4,20-5,65)	6,50 (4,48-7,88)		
	после V2	5,60 (4,40-6,30)	4,80 (4,50-6,80)		

Продолжение табл.16					
Креатинин, мкмоль/л	До V	72,50 (65,32-82,5)	70,60 (65,70-74,70)	71,95 (57,90- 84,90)	70,40 (64,35- 78,27)
	после V1	69,75 (64,95-82,65)	70,20 (54,83-75,98)		
	после V2	72,80 (64,57-81,75)	71,70 (57,60-79,60)		
СРБ, мг/л	До V	1,30 (0,72-2,00)	1,25 (0,30-2,00)	1,10 (0,80- 1,70)	1,50 (0,97- 2,42)
	после V1	1,08 (0,68-2,02)	1,72 (0,93-4,62)		
	после V2	1,27 (0,71-1,96)	1,99 (1,32-2,82)		
альбумины, %	До V	57,42 (55,09- 59,86)	55,43 (53,27- 57,25)	56,55 (53,91- 58,20)	54,24 (52,97- 57,87)
	после V1	54,49* (52,07-57,18)	54,31 (49,11-57,02)		
	после V2	54,52** (50,98-55,94)	52,55 (50,24-54,54)		
α1- глобулины, %	До V	4,03 (2,93-4,81)	3,35 (2,84-4,49)	3,86 (3,45- 4,46)	3,96 (3,28- 4,48)
	после V1	3,29** (2,66-4,15)	3,37 (2,84-4,06)		
	после V2	3,49 (2,93-4,47)	3,66 (2,88-4,10)		
α2- глобулины, %	До V	9,59 (8,34-10,79)	10,64 (9,10-11,34)	9,89 (8,69- 10,59)	11,42 (9,34- 12,01)
	после V1	10,52* (9,23-12,46)	11,66 (10,66-12,75)		
	после V2	10,66* (9,71-11,71)	13,02* (12,48-13,21)		
β- глобулины, %	До V	11,81 (10,37-12,85)	12,54 (11,32-12,88)	11,32 (10,68- 12,48)	12,25 (10,94- 13,20)
	после V1	13,26** (11,82-14,28)	13,47 (12,46-16,44)		
	после V2	12,75** (12,02-13,98)	14,55* (13,30-15,22)		

Продолжение табл.16					
У-глобулины, %	До V	16,60* (14,82-19,04)	17,52 (15,76-19,79)	17,97 (16,31-19,54)	17,54 (15,59-20,31)
	после V1	18,11 (15,99-19,90)	18,47 (15,72-19,14)		
	после V2	18,82 (16,36-20,49)	17,64 (15,77-21,72)		

*p<0,05, **p<0,001

На примере нашего исследования можно проследить межиндивидуальную вариабельность формирования гуморального иммунного ответа и биохимических изменений на вакцинопрофилактику кори. Механизмы, лежащие в их основе, пока еще полностью не выяснены. Для разработки новых более действенных вакцин и усовершенствования режимов вакцинации необходимо понимание как общих, так и специфических факторов, способствующих формированию иммунитета, а также особенностей иммуногенетики противокоревой иммунного ответа. Концепция персонализированного, предиктивного и превентивного подхода к противокоревой иммунизации позволит быстрее достичь элиминации данного вируса.

Для поиска возможных иммунологических и биохимических предикторов формирования адекватного гуморального иммунного ответа был проведен анализ изменений неспецифических показателей в динамике проведения вакцинации (сравнения по парному критерию Вилкоксона). Результаты представлены в таблице 17.

При исследовании уровня общего белка выявлено статистически достоверное повышение его содержания после вакцинации и некоторое снижение после ревакцинации, тем не менее по сравнению с довакцинальным периодом содержание данного анализа в сыворотке крови было достоверно выше.

Биохимические показатели и показатели неспецифического иммунитета
в сыворотке крови в динамике проведения вакцинации

	До V Me (Q1-Q3)	V1 Me (Q1-Q3)	V2 Me (Q1-Q3)	p0-1	p0-2	p1-2
IgG к кори, МЕ/мл	0,07 (0,07-0,08)	1,49 (0,70-1,92)	1,01 (0,66-1,59)	<0,001	<0,001	0,077
Общий белок, г/л	69,75 (64,43-72,35)	75,30 (72,90-77,10)	74,00 (71,98-76,98)	<0,001	<0,001	<0,05
IgA сумм, г/л	1,64 (1,28-2,23)	2,00 (1,36-2,50)	1,69 (1,14-2,37)	<0,001	0,898	<0,001
IgM сумм, г/л	1,11 (0,75-1,53)	1,29 (0,92-1,76)	1,21 (0,92-1,59)	<0,001	<0,05	<0,001
IFN γ , пг/мл	3,79 (3,16-4,60)	5,60 (5,25-6,38)	4,99 (4,62-5,41)	<0,001	<0,001	<0,001
IL-6, пг/мл	2,88 (2,33-4,31)	3,15 (2,04-6,54)	1,51 (0,90-2,45)	<0,001	<0,001	<0,001
IgG сумм, г/л	7,91 (6,32-9,33)	9,94 (7,55-11,94)	8,41 (5,41-10,14)	<0,001	<0,001	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	7,30 (6,10-9,10)	5,10 (3,60-7,50)	5,40 (3,90-8,80)	<0,001	0,001	0,161
АЛАТ, Е/л	10,10 (8,05-15,95)	11,50 (8,70-16,30)	12,50 (10,30-15,70)	0,083	<0,001	0,095
АСАТ, Е/л	17,55 (14,73-20,93)	17,10 (14,00-21,50)	18,40 (15,60-22,20)	0,484	<0,05	<0,05
Мочевина, ммоль/л	4,75 (4,13-5,38)	4,90 (4,20-5,80)	5,50 (4,40-6,30)	<0,05	<0,001	0,178
Креатинин, мкмоль/л	71,85 (64,35-81,23)	70,00 (64,10-82,60)	72,80 (63,60-81,60)	0,528	0,237	<0,05
СРБ, мг/л	1,30 (0,70-2,00)	1,09 (0,68-2,03)	1,32 (0,74-2,23)	0,918	0,786	0,085
Альбумины, %	57,24 (54,30-59,49)	54,40 (51,73-57,38)	54,43 (50,97-55,82)	<0,001	<0,001	0,450
α 1-глобулины, %	3,98 (2,90-4,69)	3,33 (2,67-4,15)	3,49 (2,89-4,41)	<0,05	0,137	0,571
α 2-глобулины, %	9,73 (8,34-11,11)	10,64 (9,34-12,60)	10,79 (9,73-12,11)	<0,05	<0,001	0,904
β -глобулины, %	11,85 (10,42-12,90)	13,30 (11,88-14,39)	12,81 (12,04-14,14)	<0,001	0,001	0,406
γ -глобулины, %	16,85 (14,89-19,41)	18,15 (15,98-19,82)	18,71 (16,34-20,68)	<0,05	0,001	0,110
IgM корь, КП		0,08 (0,07-0,12)	0,09 (0,08-0,13)			0,270

Данная тенденция логично прослеживалась и для всех классов суммарных иммуноглобулинов, что отражает динамику выработки специфических противокоревых IgG. Спустя 1 месяц после вакцинации количество антител класса IgG обычно достигает максимальных значений. Антитела класса IgM временно появляются в крови, как маркер первичного иммунного ответа совместно с IgA, содержание которых значительно повышается также и в секретах слизистых оболочек. При этом специфические IgA также длительно сохраняются после прививки, а при ревакцинации также наблюдается бустер-эффект [74]. Поскольку в нашем исследовании средний уровень специфических противокоревых IgG после проведения вакцинации оказался достаточно высоким (1,49 МЕ/мл), проведение ревакцинации не привело к нарастанию концентрации как специфических противокоревых, так и всех классов суммарных иммуноглобулинов по сравнению с поствакцинальным периодом. Объясняется это тем, что ранее выработанные антитела не позволили вакцинальному вирусу интенсивно реплицироваться и вновь инициировать интенсивный гуморальный иммунный ответ [112, 127, 149]. Тем не менее их содержание оставалось достоверно выше по сравнению с довакцинальным периодом.

Та же зависимость между периодом вакцинации и концентрацией в сыворотке крови отмечена и для IFN γ . После вакцинации отмечено его достоверное повышение, что, вероятнее всего, обусловлено функционированием клеточного звена иммунитета – увеличением цитокинпродуцирующей способности CD4-клеток для элиминации вируса [119, 126].

Для фракций общего белка отмечены следующие тенденции: достоверное повышение концентрации α 2-глобулинов (как следствие повышения выработки белков острой фазы, участвующих в инфекционных

реакциях); повышение содержания β -глобулинов (вероятно, за счет активации компонентов комплемента); динамика изменения содержания γ -глобулинов совпадает с суммарными иммуноглобулинами; фракция альбуминов достоверно уменьшается, что обусловлено перераспределением белковых ресурсов в сторону формирования иммунокомпетентных белков.

Для общего билирубина вновь выявлена статистически достоверная тенденция уменьшения его содержания параллельно с нарастанием уровня специфических противокоревых IgG.

Повышение активности трансаминаз после ревакцинации в сравнении с довакцинальным периодом объясняется усиленным синтезом аминокислот аланина и аспарагиновой кислоты, принимающих активное участие в синтезе иммуноглобулинов [3]. Так, например, в IgG аспарагин (амид аспарагиновой кислоты), расположенный в CH_2 домене константной области тяжелой цепи, ковалентно связан с углеводным компонентом, составляя значительную часть области контакта между единицами Fab и Fc. [69].

Аланин также необходим для стимуляции Т-клеточного звена (активации наивных Т-клеток и рестимуляции Т-клеток памяти). Недостаток аланина приводит к нарушению метаболической перестройки данных клеток, включая снижение потребления глюкозы и снижение уровней метаболитов углеводного обмена [188].

Помимо этого, аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза выступают биохимическими «коллекторами», направляющих аминокислоты на синтез глутаминовой кислоты, из которой впоследствии путем аминирования образуется глутамин, играющий важную роль в регуляции функций лимфоцитов [93]. Глутамин необходим для процесса пролиферации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, а также для выработки антител [109]. Помимо этого, глутамин принимает участие в продукции цитокинов, таких как $\text{IFN}\gamma$ [154].

При попадании инфекционного агента в организм скорость утилизации глутамина всеми иммунными клетками равна или даже выше, чем для глюкозы [111, 162]. Однако повышенная потребность клеток иммунной системы в глутамине, а также повышенное использование этой аминокислоты другими тканями, такими как печень, кишечник, наряду со снижением продукции глутамина скелетной мускулатурой может привести к дефициту глутамина в организме человека, что может способствовать прогрессированию инфекции [166].

Таким образом, вакцинация неразрывно связана с изменениями процессов метаболизма в организме человека. Помимо очевидных изменений содержания в сыворотке крови неспецифических параметров иммунного ответа, имеют место и изменения базовых показателей обмена веществ, на первый взгляд никак не связанных с функционированием иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2019 г. во всем мире произошел резкий рост показателей заболеваемости корью, достигнув самого высокого уровня за последние 23 года. Смертность от кори во всем мире выросла почти на 50 процентов по сравнению с 2016 г. В 2019 г. зарегистрировано более 207 500 летальных исходов. В Европейском регионе ВОЗ в 2019 году в Украине, Грузии, Северной Македонии, Казахстане показатели заболеваемости корью превысили 700 случаев на 1 миллион населения [2, 57, 199]. Некоторые регионы и территории потеряли статус «свободных от эндемичной кори», а 11 стран, ранее имевших высокий показатель вакцинации против кори (90%), не сумели подтвердить его [62, 85].

В соответствии со стратегическим планом ВОЗ к 2020 году планировалось ликвидировать корь как минимум в пяти регионах ВОЗ. В нашей стране была разработана Программа "Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации" (2016-2020 гг.) [57]. Согласно этой Программе для снижения восприимчивости населения Российской Федерации к вирусу кори, были проведены дополнительные противоэпидемические мероприятия, направленные на увеличение охвата населения прививками. Одним из индикативных показателей успешности выполнения задач Программы является достижение и поддержание заболеваемости корью на уровне менее одного случая на 1 миллион населения.

Несмотря на то, что в 2020 г. число зафиксированных случаев коревой инфекции снизилось, осуществление необходимых мер по борьбе с пандемией COVID-19 привело к сбоям в проведении вакцинопрофилактики и парализовало усилия по предупреждению и минимизации вспышек кори. По состоянию на ноябрь 2020 г. более 94 миллионов не подверглись своевременной вакцинации ввиду нехватки вакцин в результате

приостановки кампаний по борьбе с корью в 26 странах. Лишь единичные страны смогли возобновить вакцинальные кампании после первоначальных задержек [53].

В рамках Инициативы по борьбе с корью и краснухой ВОЗ разработана Стратегическая рамочная программа на 2021-2030 гг., включающая семь стратегических приоритетных задач, две из которых неразрывно связаны с деятельностью лабораторных служб. Первая – содействие исследованиям и инновациям, посвященным преодолению барьеров в достижении высокого уровня популяционного иммунитета к кори и краснухи; вторая – обеспечение наличия высококачественных вакцин, расходных материалов и лабораторных реагентов гарантированного качества для обеспечения проведения плановой и экстренной вакцинации [148].

Изучение поствакцинального противокорьевого иммунитета, в частности его гуморального звена, является одним из способов решения обеих этих задач. Данное направление тесно сопряжено с клинической лабораторной диагностикой и в основном направлено на выявление серонегативных лиц в различных возрастных, этнических и профессиональных группах, связи ответа на вакцинацию с прививочным анамнезом, установление физиологических, биохимических, генетических и других причин в случае отсутствия выработки антител.

При исследовании содержания противокоревых IgG у 759 медицинских сотрудников многопрофильного стационара у 27,6 % был определен отрицательный или сомнительный результат (рисунок 8).

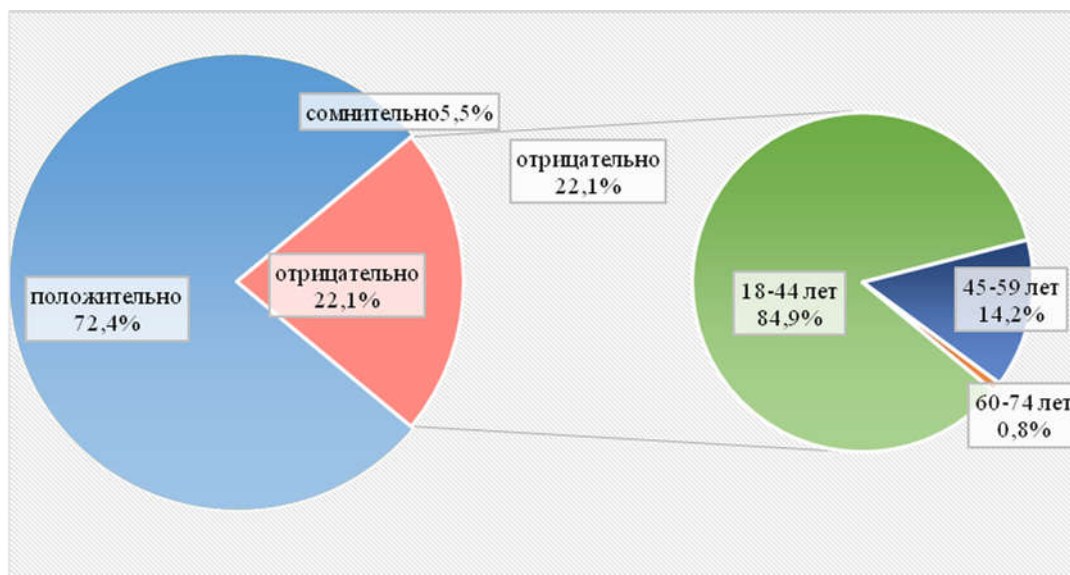


Рисунок 8. Результаты исследования содержания противокоревых IgG у медицинских сотрудников многопрофильного стационара.

В данной группе обследованных 84,9% приходилось на лиц молодого возраста (18-44 лет). Несмотря на то, что у всех обследованных лиц в возрасте до 55 лет (77,58%) имелось документальное подтверждение проведенной двукратной вакцинопрофилактики, у 34% лиц этой возрастной группы результат содержания противокоревых антител был отрицательным. При анализе зависимости уровня противокорьевого иммунитета от возраста были выявлены следующие закономерности: при увеличении возрастного показателя, доля лиц с «высоким» содержанием IgG к вирусу кори повышается, а с «низким» – снижается. Полученные результаты совпадают с данными, полученными другими авторами при обследовании персонала медицинских учреждений. В большинстве случаев доля серонегативных лиц, несмотря на документальные сведения о проведенной вакцинации, значительно превышает 7% – рекомендуемый показатель для достижения эпидемиологического благополучия по кори [58]. По данным литературы доля лиц с отсутствием гуморального иммунитета к вирусу кори среди медицинских работников колеблется в пределах 11-27%. Также общей

является тенденция снижения доли серонегативных лиц с увеличением возраста [12, 24, 46, 47, 66].

При динамическом контроле выработки противокоревых IgG после вакцинации живой коревой культуральной вакциной (АО «НПО «Микроген», Россия, регистрационный номер ЛС-002140) получены следующие результаты. Через 1 месяц после первой вакцинации положительный результат был получен у 95% лиц. Через 1 месяц после ревакцинации - у 99%. Через 12 месяцев доля серопозитивных лиц вновь снизилась до 95% лиц, через 3 года - до 92%. Считается, что после введения противокоревой вакцины в 95% случаев формируется длительный гуморальный иммунитет [4, 7, 16, 55, 56, 74, 76]. В нашем исследовании у иммунизированных медицинских работников сформировался достаточный уровень противокорьевого иммунитета, однако, в когорте обследуемых лиц выявлены случаи как первичных, так и вторичных вакцинальных неудач. Помимо этого, наблюдалось достоверное двукратное снижение средних значений противокоревых IgG за трехлетний период (рисунок 9). Таким образом прослеживается межиндивидуальная вариабельность формирования гуморального иммунного ответа на вакцинопрофилактику кори, однако в целом вакцинация против кори одинаково эффективна как среди лиц молодого, так и более старшего возраста. Результаты проведенного исследования подтверждают необходимость контроля уровня антител против вируса кори и ревакцинации выявленных серонегативных лиц во взрослом возрасте.

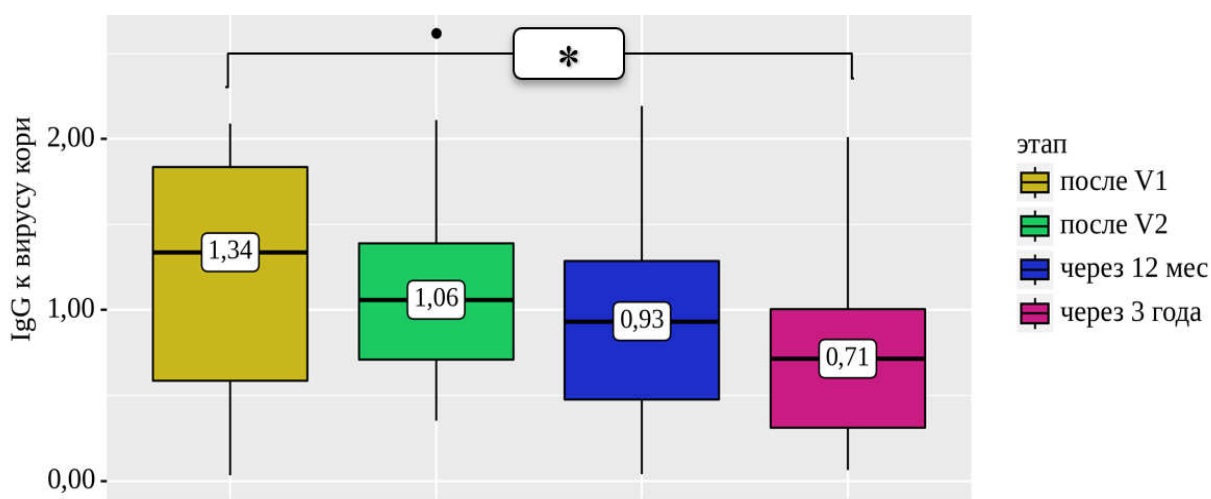


Рисунок 9. Результаты динамического наблюдения выработки поствакцинальных противокоревых IgG (* $p < 0,05$)

Решение задачи по обеспечению высококачественными лабораторными реактивами для оценки эффективности проведения плановой и экстренной вакцинации, практически полностью лежит на специалистах лабораторной службы. Очевидно, что высокое качество лабораторных реагентов во многом будет обуславливать успешность контроля качества аналитического этапа исследований по изучению гуморального иммунитета, проводимых с помощью метода иммуноферментного анализа. Однако проведение контроля качества на постаналитическом этапе у здоровых лиц, заключающийся в сравнении результатов исследования с референтными значениями, значительно затруднен при решении вопроса о необходимости вакцинации, ввиду отсутствия регламентирующих документов о протективном уровне антител. Рекомендации ориентироваться на границы, разработанные производителями на основе лишь аналитических характеристик тест-систем, вызывают сомнения. Поскольку в литературе имеется достаточное количество данных о влиянии профессиональной принадлежности на состояние иммунитета [22, 26, 36], нами была проведена сравнительная характеристика иммунологических показателей (суммарные IgG, IgM, IgA, противокоревые IgG) у медицинских работников и административных

работников промышленного предприятия, не имеющих контакта с профессиональными факторами вредности. Достоверные различия были выявлены по всем показателям. Полученные данные совпадают с тенденциями, отмеченными другими авторами при изучении параметров иммунитета представителей девяти профессиональных групп: для медицинских работников по сравнению с рабочими промышленных предприятий характерен большее отклонение значений суммарных IgG и IgA [65].

В литературных данных опыт разработки референтных интервалов иммунологических показателей в динамике вакцинации для отдельных профессиональных групп не представлен. Тем не менее, учитывая тот факт, что иммунный ответ на вакцинацию можно рассматривать как причину внутрииндивидуальной вариации, а профессиональную принадлежность – межиндивидуальной, оба этих фактора могут привести к биологической вариации, данные о которой и лежат в основе концепции разработки референтных интервалов [31, 34].

В связи с этим для медицинских работников были установлены отдельные референтные значения для IgG к вирусу кори, а также суммарных IgG, IgM, IgA, в том числе в динамике вакцинации. Для установления референтных интервалов использовали традиционный подход с применением критериев включения и исключения, расчет референтных интервалов проводили в соответствии с протоколом CLSI C28-A3. Учитывая полученные ранее данные, референтные пределы для противокоревых IgG разработаны для двух возрастных групп. Нижнее референтное значение для группы младше 45 лет составил 0,097 МЕ/мл; для группы старше 45 лет – 0,171 МЕ/мл, что отличалось от референтных пределов, заявленных производителем тест-системы. Полученные нами данные легли в основу разработки способа определения необходимости ревакцинации против кори у медицинских работников (Патент на изобретение «Способ определения

необходимости ревакцинации против кори у медицинских работников» № 2752144).

С учетом разработанных референтных интервалов произошло перераспределение результатов определения противокоревых IgG как в генеральной совокупности, так и в возрастных группах (рисунок 10).

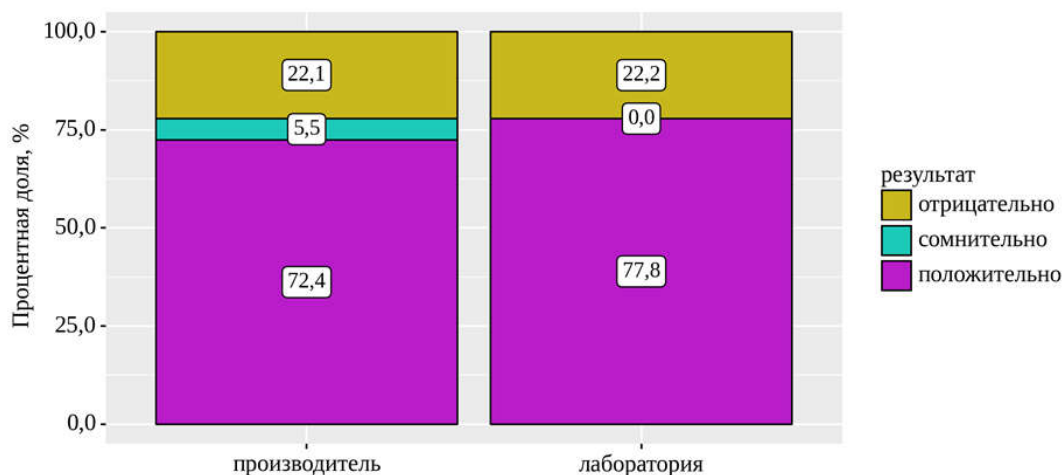


Рисунок 10. Сравнение результатов исследования противокоревых IgG к вирусу кори у работников медицинских учреждений в генеральной совокупности в зависимости от источника РИ.

В группе до 45 лет доля нуждающихся в ревакцинации лиц снизилась на 10%, в то время как в группе старше 45 лет этот процент остался неизменным. В современных международных и российских нормативных актах данные о протективном уровне противокоревых антител отсутствуют. При исследовании популяционного противокорьевого иммунитета разделение лиц на серонегативных и серопозитивных рекомендовано проводить на основании границ, установленных производителями тест-систем. Однако, данные границы установлены только лишь на основании аналитических характеристик реагентов и не имеют связи с референтной группой.

Согласно инструкции производителя тест-системы результат исследования может быть положительным, отрицательным или сомнительным. Рекомендации о необходимости ревакцинации при получении соответствующих значений отсутствуют. И если при получении

положительного или отрицательного результата алгоритм профилактических мероприятий логичен и понятен, то при получении сомнительного результата дальнейшая тактика неоднозначна. Разработанные нами референтные интервалы для здоровых лиц исключают понятие «серая зона», что упрощает принятие дальнейшего решения о необходимости ревакцинации.

Установленные референтные интервалы для суммарных антител также отличаются от заявленных производителем. В литературе встречается множество данных о необходимости разработки собственных референтных интервалов для иммунологических показателей, но как правило их отличия в значениях, заявленных производителями тест-систем, обусловлены возрастными и гендерными особенностями, расовой принадлежностью, особыми физиологическими состояниями (беременность) [92, 103, 106, 176, 177]. В исследовании установлено, что профессиональная принадлежность также может стать источником биологической вариации и обуславливать необходимость установления собственных референтных интервалов для медицинских работников.

Проведенный анализ зависимости биохимических показателей и показателей неспецифического иммунитета сыворотки крови с учетом наличия и отсутствия иммунитета к вирусу кори и возраста позволил установить возрастспецифические особенности содержания показателей белкового обмена и неспецифических иммунологических параметров.

Помимо этого, выявлены и достоверные различия в содержании данных анализов между группами лиц со сформированным и несформированным противокоревым иммунитетом. Однако, внутри этих групп межвозрастных различий установлено не было. Следовательно, наиболее целесообразным представляется сравнение между собой лиц как с учетом возраста, так и иммунитета к вирусу кори.

В возрастной группе до 45 лет из 18 исследованных биохимических и иммунологических параметров выявлены достоверные различия по

следующим показателям (рисунок 11): в группе лиц с иммунитетом к вирусу кори по сравнению с серонегативными лицами достоверно повышено содержание суммарных IgM (+44,8%); суммарных IgG (+28,5%), а также γ -глобулинов (+7,6%); снижено содержание суммарных IgA (-60,4%) и общего билирубина (-30,1%).

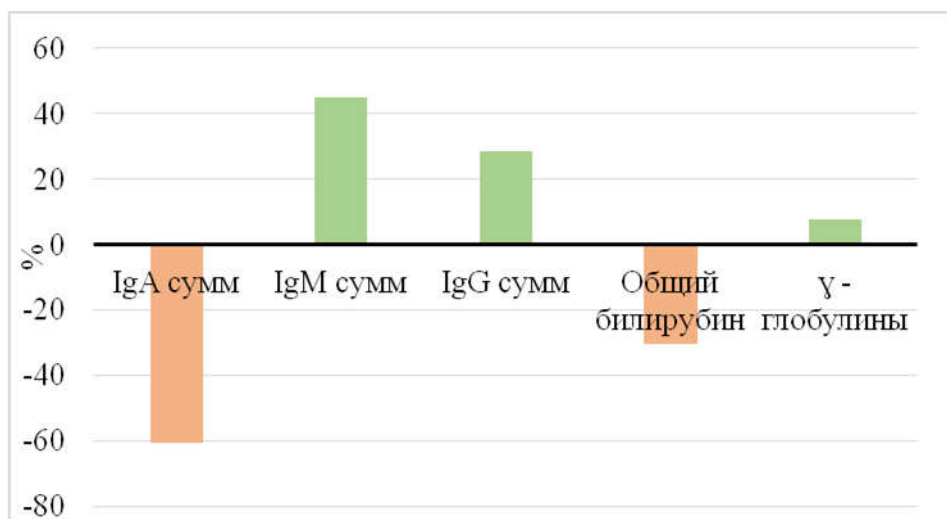


Рисунок 11. Биохимические показатели и показатели неспецифического иммунитета в сыворотке крови у лиц с наличием гуморального иммунитета к вирусу кори в % отклонения от серонегативных по кори лиц в возрастной группе до 45 лет.

В возрастной группе старше 45 лет достоверной оказалась разница только в содержании суммарных IgA – так же как и в группе до 45 лет его содержание было выше у лиц без иммунитета к вирусу кори по сравнению с группой лиц, сформировавших иммунитет (1,79 и 1,25 г/л) (рисунок 12).

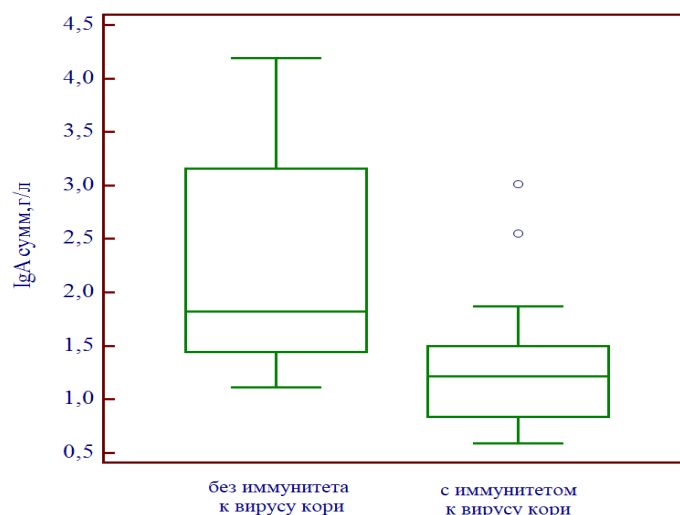


Рисунок 12. Содержание IgA суммарного в сыворотке крови лиц старше 45 лет в зависимости от наличия гуморального иммунитета к вирусу кори.

Таким образом, возрастная группа до 45 лет является более разнородной по своим метаболическим и иммунологическим характеристикам и ввиду наибольшего распространения в ней серонегативных к вирусу кори лиц, представляет особый интерес при изучении формирования поствакцинального иммунного ответа

Мониторинг изменения параметров метаболизма и неспецифических иммунологических параметров в динамике вакцинации позволил установить изменения содержания в сыворотке крови неспецифических параметров иммунного ответа после введения первой и второй дозы вакцин относительно довакцинального периода: увеличение суммарных иммуноглобулинов IgG +20%, +6%, $p < 0,001$; суммарных IgM +14%, +8%, $p < 0,05$; суммарных IgA +18%, +3%, $p < 0,001$; IFN γ +32%, +24%, $p < 0,001$), и изменение базовых показателей обмена веществ, в первую очередь параметров белкового обмена: увеличение активности АЛАТ +12%, +19%, $p < 0,05$; изменение активности АСАТ -3%, +5%, $p < 0,05$; снижение содержания общего билирубина -43%, -35%, $p < 0,001$; и альбуминов -5%, -5%, $p < 0,001$; на первый взгляд никак не связанных с функционированием иммунной системы (рисунок 13).

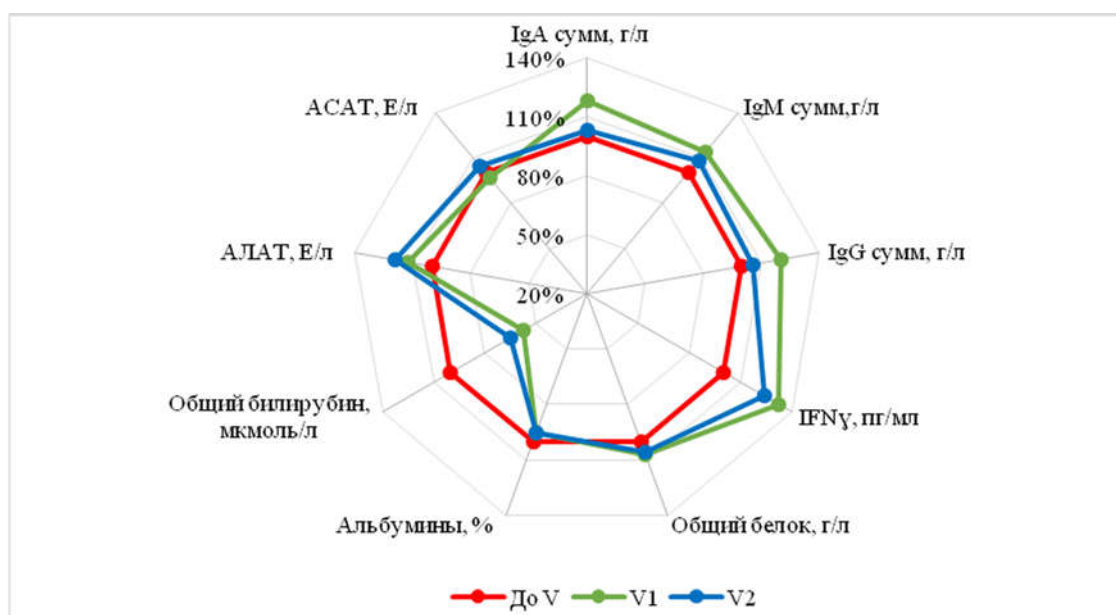


Рисунок 13. Изменения биохимических и неспецифических иммунологических параметров в динамике противокоревой вакцинации.

Изучение изменения показателей обмена веществ при активации иммунной системы является направлением научного поиска в области иммунометаболизма, в задачи которого входит проведение исследований по влиянию иммунных клеток на регуляцию обмена веществ в организме, изучение роли метаболических путей в иммунных клетках в формировании иммунного ответа [97, 164]. Имеются данные о роли повышения гликолиза в период активной продукции антител, повышении интенсивности процессов потребления аминокислот и гликозилирования, необходимых для регуляции периода полураспада антител, способности IgG связывать антигены и формировать иммунные комплексы [61, 89, 107]. Изучение механизмов метаболической регуляции гуморальных реакций может быть полезным для оценки эффективности вакцин [122, 194, 195].

Одним из приоритетных направлений повышения эффективности вакцинации является поиск маркеров-предикторов успешности и неудачи вакцинопрофилактики. В решении этой задачи клиническая лабораторная диагностика тесно сопряжена с иммунологией, физиологией, генетикой и другими медицинскими науками. В связи с этим анализы, имеющие статистически значимые отличия между серопозитивными и

серонегативными в поствакцинальном периоде группами лиц, были рассмотрены в качестве потенциальных маркеров-предикторов отсутствия противокоревого поствакцинального гуморального иммунитета. Диагностическая способность тестов оценена методом ROC-анализа. Установлено, что для прогноза первичных вакцинальных неудач могут быть использованы показатели IFN γ , суммарных IgG, IgM, общего билирубина, АЛАТ на различных этапах иммунизации. Данные диагностической способности данных аналитов представлены в таблице 18.

Таблица 18

Диагностическая способность лабораторных показателей как маркеров первичных вакцинальных неудач при вакцинации против кори*

Аналит	AUC (p)	Se, %	Sp, %	Cut-off
IFN γ до V, пг/мл	0,744 (p< 0,05)	68,8	81,8	>4,29
IgG сумм до V, г/л	0,703 (p< 0,05)	65,1	72,2	<7,5
IgG к вирусу кори после V1, МЕ/мл	0,893 (p< 0,001)	87,5	90,9	<0,702
АЛАТ после V1, Ед/л	0,917 (p< 0,05)	83,3	50,0	>14,4
о.билирубин после V1, мкмоль/л	0,958 (p< 0,05)	83,3	75,0	>6,3

* Здесь и далее: AUC (area under curve) – площадь под ROC-кривой; площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, статистический показатель качества построенной прогностической модели; Se – чувствительность; Sp – специфичность; cut-off – пороговое значение.

Для анализа взаимосвязи данных аналитов с отсутствием формирования иммунного ответа был применен метод логистической регрессии с логит-преобразованием полученной модели. Составлены уравнения регрессии, включающие различные комбинации данных аналитов, из которых выбрана

модель, характеризующаяся более высоким качеством прогностического теста:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 5,773 - 1,5X_{\text{IFN}\gamma \text{ до } V^+} + 3,173X_{\text{IgG к кори } V1},$$

где P – вероятность первичной вакцинальной неудачи, $X_{\text{IFN}\gamma \text{ до } V^+}$ – $\text{IFN}\gamma$ до вакцинации, $X_{\text{IgG к кори } V1}$ – IgG к вирусу кори после первой вакцинации.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 59,6% наблюдаемой дисперсии ближайшего исхода вакцинации.

При оценке зависимости вероятности первичной вакцинальной неудачи от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 14).

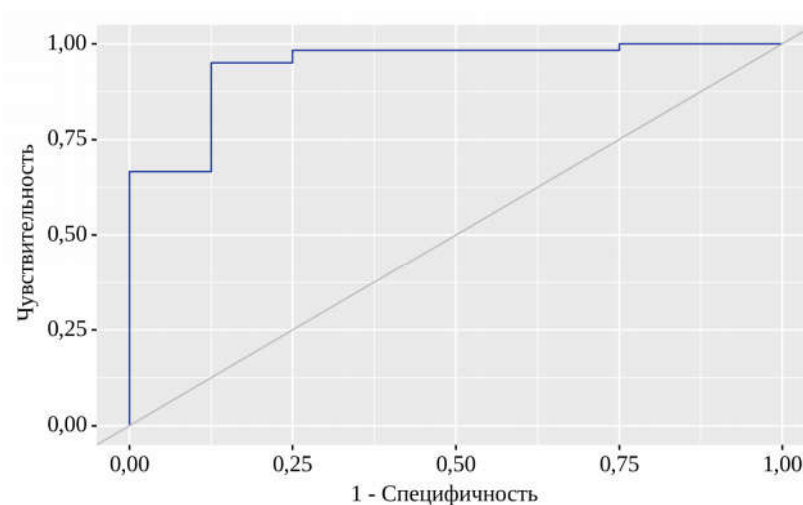


Рисунок 14. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности первичной вакцинальной неудачи от значения логистической функции P .

Площадь под ROC-кривой составила $0,944 \pm 0,029$ с 95% ДИ: 0,887-1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,65. Первичная

вакцинальная неудача прогнозировалась при значении логистической функции Р ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 95,0% и 87,5%, соответственно.

Таким образом, на основании данной модели уже после первой вакцинации можно выделить группу риска по формированию первичной вакцинальной неудачи, что делает возможным при необходимости применить дополнительные методы и средства иммунокоррекции при введении бустер-дозы, тем самым повысив успешность окончательного формирования поствакцинального гуморального иммунитета.

Для прогноза вторичных вакцинальных неудач помимо специфических IgG могут быть использованы показатели суммарных IgM в довакцинальном периоде и после первой вакцинации, а также IFN γ до вакцинации (таблица 19).

Таблица 19

Диагностическая способность лабораторных показателей как маркеров вторичных вакцинальных неудач при вакцинации против кори

Аналит	AUC (p)	Se, %	Sp, %	Cut-off
IgM сумм до V, г/л	0,722 (p<0,05)	63,2	54,5	>1,18
IgM сумм V1, г/л	0,758 (p<0,05)	89,5	50,0	>1,76
IgG к вирусу кори V1, МЕ/мл	0,737 (p<0,05)	94,4	54,4	<0,549
IgG к вирусу кори V2, МЕ/мл	0,960 (p<0,001)	100,0	90,0	<0,829
IFN γ до V, пг/мл	0,765 (p< 0,05)	71,1	74,7	>3,88

Составленное уравнение регрессии вновь основано на показателях IFN γ до вакцинации и IgG к вирусу кори после первой вакцинации:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 1,384 - 0,822X_{\text{IFN}\gamma \text{ до } V} + 2,494X_{\text{IgG к кори } V1},$$

где P – вероятность вторичной вакцинальной неудачи, $X_{\text{IFN}\gamma \text{ до } V}$ – $\text{IFN}\gamma$ до вакцинации, $X_{\text{IgG к кори } V1}$ – IgG к вирусу кори после первой вакцинации.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 53,9% наблюдаемой дисперсии годового исхода вакцинации. При оценке зависимости вероятности вторичной вакцинальной неудачи от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 15).

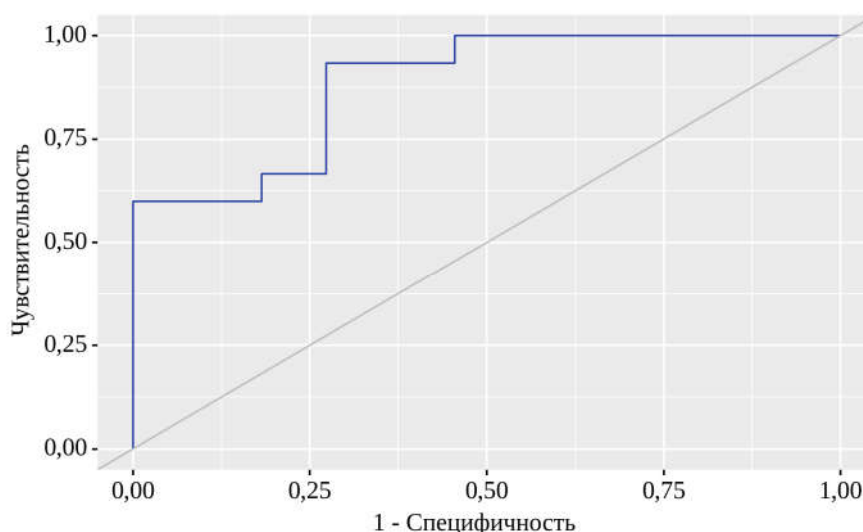


Рисунок 15. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности вторичной вакцинальной неудачи от значения логистической функции P .

Площадь под ROC-кривой составила $0,885 \pm 0,066$ с 95% ДИ: 0,755-1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,4. Вторичная вакцинальная неудача прогнозировалась при значении логистической функции P ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 93,3% и 72,7%, соответственно.

Таким образом показатели IFN γ до вакцинации и IgG к вирусу кори после первой вакцинации продемонстрировали высокую диагностическую ценность в раннем прогнозе как первичных, так и вторичных вакцинальных неудач.

При трехлетнем прогнозе наличия поствакцинального иммунитета в качестве диагностических маркеров выступили противокоревые IgG на различных этапах вакцинации (таблица 20).

Таблица 20

Диагностическая способность лабораторных показателей как маркеров трехлетнего прогноза исхода вакцинации против кори

Аналит	AUC (p)	Se, %	Sp, %	Cut-off
IgG к вирусу кори после V1, МЕ/мл	0,856 (p< 0,001)	90,9	66,7	<0,70
IgG к вирусу кори после V2, МЕ/мл	0,940 (p< 0,001)	91,3	72,2	<0,84
IgG к вирусу кори через 12 мес, МЕ/мл	0,950 (p< 0,05)	95,0	95,9	<0,69

При сопоставимых значениях чувствительности данных предикторов утраты поствакцинального иммунитета наибольший показатель специфичности – 96% был характерен для IgG вирусу кори через 12 мес после вакцинации.

На основании полученных данных был разработан «Алгоритм прогнозирования вакцинальных неудач у медицинских работников при вакцинации к вирусу кори» (рисунок 16), рассчитанный на применение врачом-терапевтом и врачом-иммунологом при проведении плановых и экстренных профилактических мероприятий.

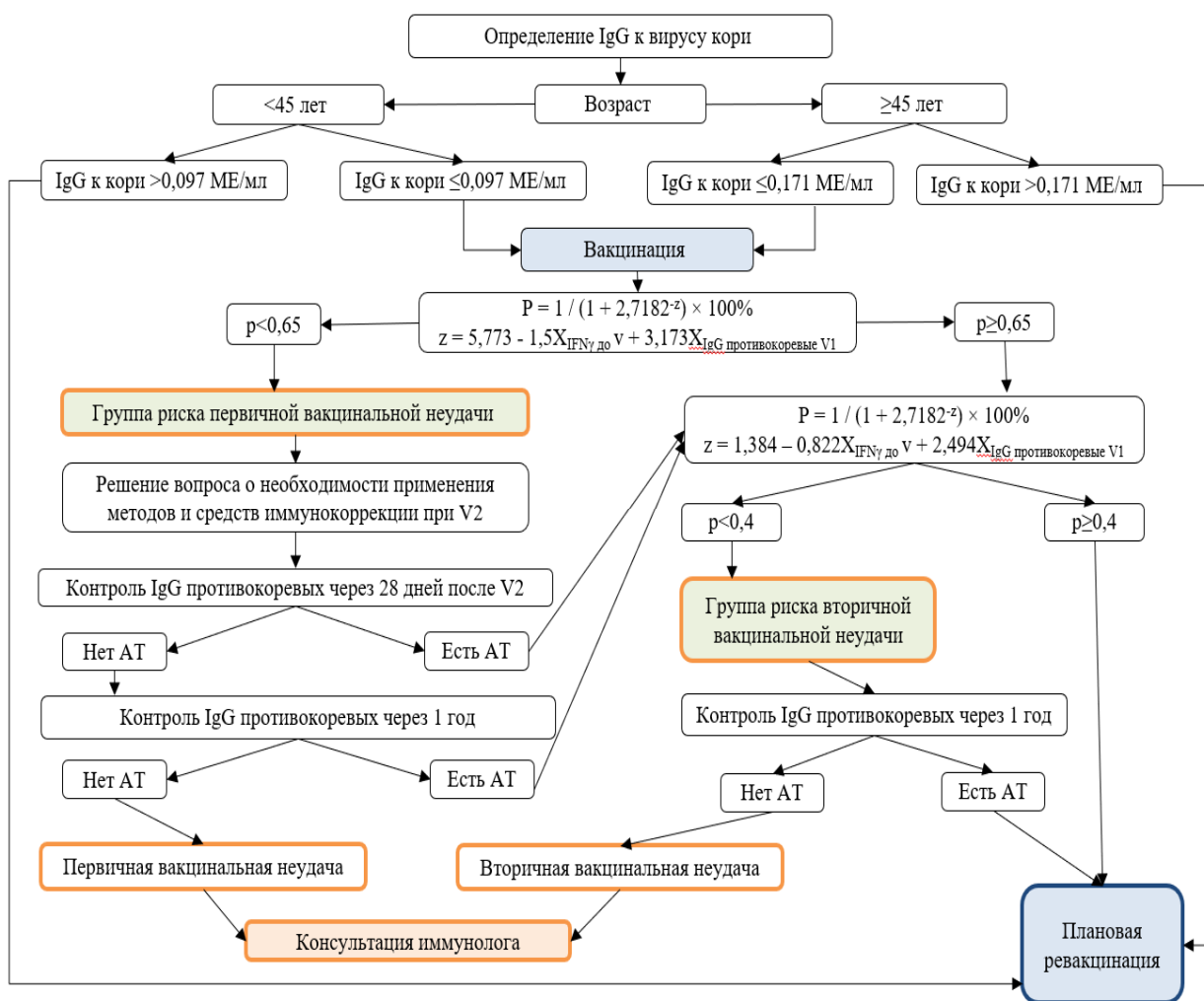


Рисунок 16. Алгоритм прогнозирования вакцинальных неудач у медицинских работников при вакцинации к вирусу кори

Алгоритм реализуется следующим образом:

1) Перед вакцинацией против кори необходимо провести лабораторное определение IFN- γ , а также определить содержание противокоревых IgG через 1 месяц после первой вакцинации.

2) Прогноз риска первичных вакцинальных неудач. Применить модель для прогнозирования риска первичных вакцинальных неудач. При обнаружении соответствующего риска, решить вопрос о необходимости применения дополнительных средств иммунокоррекции при ревакцинации. Также необходимо провести контроль антител через 1 месяц после ревакцинации. В случае отсутствия антител повторить контроль через 1 год. Если антитела через год также не обнаруживаются, случай классифицируется

как первичная вакцинальная неудача, рекомендована консультация иммунолога. Если антитела через 1 и/или 12 месяцев после ревакцинации обнаруживаются, оценить риск вторичной вакцинальной неудачи.

3) Прогноз риска вторичных вакцинальных неудач. При благоприятном прогнозе или неподтвержденном риске первичных вакцинальных неудач применить модель для прогнозирования риска вторичных вакцинальных неудач. При обнаружении соответствующего риска провести контроль антител через 1 год. Если антитела через год не обнаруживаются, случай классифицируется как вторичная вакцинальная неудача, рекомендована консультация иммунолога. Если антитела обнаруживаются, следующая ревакцинация проводится согласно установленному графику.

4) При отсутствии прогноза риска первичных и вторичных вакцинальных неудач рекомендуется проводить ревакцинацию в плановом порядке.

В представленном алгоритме сделан акцент на необходимость интерпретации результатов исследования противокоревых IgG с учетом возраста; определении группы лиц, не требующих динамического мониторинга противокоревых антител; а также выявлении лиц, находящихся в группе риска по формированию первичных и вторичных вакцинальных неудач.

ВЫВОДЫ

1. При оценке состояния противокорревого гуморального иммунитета у медицинских работников в зависимости от возраста установлено, что доля серонегативных лиц составила 22,1%, из которых 84,9% были представлены лицами молодого возраста (18-44 лет).
2. Разработаны новые референтные интервалы для противокорревых IgG с учетом возраста, исключая значения «серой зоны», для принятия решения о необходимости ревакцинации против кори для медицинских работников
3. Установлено, что у медицинских работников в возрасте до 45 лет, имеющих иммунитет к вирусу кори по сравнению с лицами с отсутствующим противокорревым гуморальным иммунитетом повышено содержание суммарных IgM и IgG, γ -глобулинов; снижено содержание суммарных IgA и общего билирубина. В возрастной группе старше 45 лет содержание суммарных IgA выше у лиц без иммунитета к вирусу кори.
4. В динамике вакцинации против кори выявлено достоверное повышение содержания общего белка и суммарных IgG, IgA, IgM, IFN γ , γ -глобулинов с последующим снижением после ревакцинации; уменьшение содержания альбумина и общего билирубина в течение межвакцинального и поствакцинального периодов.
5. Потенциальными лабораторными предикторами вакцинальных неудач при проведении вакцинации против кори у медицинских работников могут рассматриваться IFN γ , суммарные IgG, IgM, общий билирубин, активность АЛАТ на различных этапах иммунизации. При этом наиболее информативным является определение содержания IFN γ до вакцинации и IgG к вирусу кори после первой вакцинации, которые легли в основу

разработки регрессионных моделей прогнозирования риска как первичных, так и вторичных вакцинальных неудач.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Специалистам клинико-диагностических лабораторий рекомендовано разрабатывать собственные референтные интервалы для интерпретации результатов определения противокоревых IgG с учетом возрастных групп для определения необходимости ревакцинации против кори у медицинских работников.
2. В качестве дополнительных лабораторных маркеров для прогноза вакцинальных неудач врачам-эпидемиологам, врачам-инфекционистам, врачам-иммунологам рекомендовано использовать регрессионные модели, основанные на показателях IFN γ до вакцинации и IgG к вирусу кори после первой вакцинации.
3. В качестве вспомогательной методики для прогнозирования первичных и вторичных вакцинальных неудач при вакцинации против кори у медицинских работников врачам-эпидемиологам, врачам-инфекционистам, врачам-иммунологам рекомендовано применение разработанного алгоритма.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее развитие работы планируется в следующих направлениях:

1. Провести сопоставление биохимических параметров сыворотки крови и показателей поствакцинального клеточного иммунного ответа к вирусу кори.
2. Изучить возможность применения данных анализов для долгосрочного прогноза эффективности вакцинации (5 лет и более).
3. Поиск новых альтернативных метаболических маркеров-предикторов эффективности вакцинации против других вакциноуправляемых инфекций.

4. Разработка комплексного алгоритма прогнозирования вакцинальных неудач у медицинских работников при вакцинации против других вакциноуправляемых инфекций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
- АЛАТ – аланинаминотрансфераза
- АСАТ – аспаратаминотрансфераза
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДГЭАС – Дегидроэпиандростерона сульфат
- ИФА – иммуноферментный анализ
- МКАТ – моноклональные антитела
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РТГА – реакции торможения гемагглютинации
- СРБ – С-реактивный белок
- Х25Г – холестерин-25-гидроксилаза
- 25ГХ – 25-гидроксихолестерина
- АСЕ2 – angiotensin converting enzyme 2
- BAU – binding antibody units
- CaMK IV – Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV
- CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute
- COVID-19 – Coronavirus Disease 2019
- FAMA – Fluorescent-Antibody-to-Membrane-Antigen
- IgA – иммуноглобулины класса А
- IgG – иммуноглобулины класса G
- IgM – иммуноглобулины класса M
- IL-6 – интерлейкин-6
- IFN γ –интерферон γ
- LAMP – Loop-mediated Isothermal Amplification
- MDCK – Madin-Darby Canine Kidney
- SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

RBD – receptor-binding domain

SLAM – signaling lymphocytic activation molecule

TLR4 – Toll-like receptor 4

TORCH – Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes

VCAM-1 – Vascular cell adhesion molecule 1

V1 – вакцинация

V2 – ревакцинация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, О. А. Прогнозирование здоровья новорожденного: факторный анализ / О. А. Абрамова, С. В. Цуркан // Аспирантский вестник Поволжья. – 2011. – № 1-2. – С. 60–65.
2. Алешкин, В. А. Реализация программы ликвидации кори в системе стратегических инициатив Российской Федерации по противодействию инфекционным болезням: итоги, достижения, перспективы / В. А. Алешкин // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2013. – № 2. – С. 17–20.
3. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов. В 2 томах. Том 1 / А. О. Сыровая, Л. Г. Шаповал, В. А. Макаров [и др.]. – Харьков : Щедра садиба плюс, 2014. – 228 с.
4. Андреев, Ю. Ю. Иммунный ответ на вакцинацию против кори у взрослых / Ю. Ю. Андреев, А. П. Топтыгина // Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения. Сб. науч. тр. Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. Академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. – Нижний Новгород : Ремедиум Приволжье, 2019. – С. 297–300.
5. Бектасова, М. В. Клеточный иммунитет у медицинских работников с профессиональной бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом / М. В. Бектасова, В. А. Капцов, А. А. Шепарев // Гигиена и санитария. – 2013. – № 2. – С. 34–35.
6. Брико, Н. И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики / Н. И. Брико // Лечащий врач. – 2012. – № 10. – С. 47–52.
7. Вакцинопрофилактика кори и пути ее оптимизации на завершающем этапе элиминации инфекции / А. А. Голубкова, Т. А.

Платонова, А. Н. Харитонов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 4(74). – С. 91–94.

8. Вакциноуправляемые инфекции: специфическая профилактика и противоэпидемические мероприятия : учебное пособие для студентов педиатрических факультетов медицинских вузов / под ред. проф. В. А. Шашель. – Краснодар, 2019. – 161 с.

9. Varicella zoster-вирусная инфекция: иммунитет, диагностика и моделирование in vivo / В. Ф. Лавров, О. А. Свитич, А. С. Казанова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 4. – С. 82–89.

10. Варсови, В. В. Дефицит железа у детей: распространенность, взаимосвязь с системой HLA, влияние на поствакцинальный иммунный ответ / В. В. Варсови // Мать и дитя в Кузбассе. – 2003. – № 1(12). – С. 32–33.

11. Вишнева, Е. А. Ветрянка прорыва: изменит ли ситуацию новая схема вакцинации? / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 6. – С. 18–22.

12. Возрастные особенности иммунитета к вирусу кори у работников крупного больничного комплекса мегаполиса / М. П. Костинов, Н. Н. Филатов, П. И. Журавлев [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 6. – С. 701–707.

13. Гигиена труда медицинских работников : учебное пособие для студентов / Е. П. Лемешевская, Г. В. Куренкова, Е. В. Жукова [и др.] ; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра гигиены труда и гигиены питания. – Иркутск : ИГМУ, 2018. – 86 с.

14. Гладких, Р. А. Неоптерин как современный маркер воспаления / Р. А. Гладких, В. П. Молочный, И. В. Полеско // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 19–23.

15. Гормон лептин и проблемы репродукции / Е. В. Передереева, А. А. Лушникова, А. Д. Фрыкин [и др.] // Журнал Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 35–39.

16. Горянин, П. Г. Состояние поствакцинального иммунитета к кори у взрослого населения, проживающего в городах и сельских поселениях / П. Г. Горянин, В. К. Лебедев, В. М. Боев // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. XII областной фестиваль «Молодые ученые – развитие Ивановской области»: Межрегиональная науч. конф. студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново : Ивановская государственная медицинская академия, 2017. – Т. 1. – С. 406.

17. ГОСТ Р 53022.3-2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 18 декабря 2008 г. N 557-ст : введен впервые : дата введения 2010-01-01 / разработан Лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова Росздрава [и др.]. – Москва : Стандартинформ, 2010. – 26 с.

18. Евгина, С. А. Современные теория и практика референтных интервалов / С. А. Евгина, Л. И. Савельев // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 36–44.

19. Заболеваемость корью в разных возрастных группах в период элиминации инфекции / О. В. Цвиркун, А. Г. Герасимова, Н. Т. Тихонова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 18–25.

20. Заболеваемость медицинских работников инфекционными болезнями, связано ли это с профессиональной деятельностью / И. В. Сергеева, Е. П. Тихонова, Н. В. Андропова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 24.

21. Изучение условий труда медицинских работников города Самары / Д. С. Тупикова, И. И. Березин, А. В. Жестков [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2019. – № 77. – С. 78–86.

22. Иммунологические механизмы профессиональной потери слуха у работников нефтедобывающей и нефтехимической отраслей экономики / А. Д. Волгарева, Э. Р. Шайхлисламова, Л. М. Масыгутова [и др.] // Санитарный врач. – 2021. – № 7. – С. 73–80.

23. К вопросу о диагностике внутриутробной инфекции у новорожденных / Л. Л. Нисевич, Е. В. Бамут, Е. Л. Королькова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 3. – С. 16–20.

24. Кагирова, Л. Р. Оценка напряженности иммунитета против кори у медицинских работников / Л. Р. Кагирова, Г. Р. Хасанова // Школа эпидемиологов: теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии. Сб. материалов II Всероссийской науч.-практ. конф. – Казань : Практика, 2020. – С. 25–26.

25. Каира, А. Н. Ветряная оспа и опоясывающий герпес : учебное пособие / А. Н. Каира, В. Ф. Лавров ; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова РАМН. – Москва : ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2020. – 83 с.

26. Киселев, С. В. Особенности формирования поствакцинального иммунитета к вирусному гепатиту «В» у лиц опасных профессий в современных условиях / С. В. Киселев, И. А. Королев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – № 70. – С. 26–29.

27. Козлов, А. В. Хроническая инфекция дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом: обмен железа и его значение / А. В. Козлов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 4. – С. 62–67.
28. Коллективный иммунитет к вирусу кори у медицинских работников и студентов медицинских колледжей в Республике Татарстан / Л. Г. Авдоница, М. А. Пяташина, Г. Ш. Исаева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 43–49.
29. Комплексная оценка факторов среды обитания и состояния поствакцинального иммунитета / Д. А. Кряжев, М. В. Боев, Л. М. Тулина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 229–232.
30. Корь : информационный бюллетень. – Текст : электронный // Всемирная организация здравоохранения [официальный сайт]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru/>. – Дата_публикации: 29 ноября 2018.
31. Кошечкина, Л. А. Обеспечение аналитической надежности результатов клинических лабораторных исследований / Л. А. Кошечкина // Оптико-електронні інформаційно-енергетичні технології. – 2012. – № 2(24). – С. 115–120.
32. Мазанкова, Л. Н. Корь у детей / Л. Н. Мазанкова, Л. Ф. Нестерина, С. Г. Горбунов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 49–55.
33. Макарова, М. А. Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / М. А. Макарова // Астма и аллергия. – 2020. – № 2. – С. 2–7.
34. Меньшиков, В. В. Клиническая безопасность пациента и достоверность лабораторной информации (лекция) / В. В. Меньшиков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 6. – С. 29–36.
35. Мерзлова, Н. Б. Медико-социологическая экспликация проблемы профилактики инфекций у беременных женщин / Н. Б. Мерзлова, И. А.

Серова, А. Ю. Ягодина // Анализ риска здоровью. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 128–134.

36. Местный иммунитет полости рта у рабочих основных профессий производства мономеров / М. Ф. Кабирова, А. Б. Бакиров, И. И. Гиниятуллин [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 1. – С. 115–117.

37. Метод комплексной оценки гуморального иммунитета к детским вакциноуправляемым вирусным инфекциям / А. В. Ерш, А. Г. Полтавченко, С. А. Пьянков [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 41–45.

38. Методические рекомендации. Грипп у взрослых: диагностика, лечение, способы и методы неспецифической профилактики / под ред.: А. В. Васина, Т. В. Сологуб. – Санкт-Петербург, 2016. – 82 с.

39. МУ 3.1.2792–10 Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В : методические указания : утверждены и введены в действие Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко 20 декабря 2010 г. – Текст : электронный // Техэксперт. Консорциум Кодекс. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200085907> (дата обращения: 23.11.2021).

40. МУ 3.1.3490-17 Изучение популяционного иммунитета к гриппу у населения Российской Федерации : методические указания : принят Главным государственным санитарным врачом РФ : дата принятия 27 октября 2017 г. – Текст : электронный // Техэксперт. Консорциум Кодекс. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/557172321> (дата обращения: 23.11.2021).

41. МУ 3.3.1.1095-02 Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок : методические указания : утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации -

Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Г. Г. Онищенко 9 января 2002 г. : дата введения 2002–03–01. – Текст : электронный // Техэксперт. Консорциум Кодекс. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200028669> (дата обращения: 23.11.2021).

42. Необходима ли третья доза вакцины против кори — взгляд иммунолога / М. П. Костинов, А. Д. Шмитько, И. Л. Соловьева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 5. – С. 88–94.

43. Нисевич, Л. Л. Краснуха / Л. Л. Нисевич // Детские инфекции. – 2003. – № 2. – С. 54–60.

44. Ноздрачева, А. В. Состояние популяционного иммунитета к кори в России: систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований / А. В. Ноздрачева, Т. А. Семененко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т. 97, № 5. – С. 445–457.

45. Опыт применения индекса гемолиза как индикатора преаналитического качества для иммунохимических исследований / О. А. Клименкова, В. С. Берестовская, Г. А. Иванов [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2014. – № 3. – С. 33–38.

46. Оценка напряженности противокоревоего иммунитета у медицинских работников г. Перми / Е. В. Сармометов, Н. М. Мокова, Н. Б. Вольдшмидт [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 4(59). – С. 45–48.

47. Оценка состояния напряженности специфического иммунитета к вирусу кори среди сотрудников двух крупных университетских клиник города Санкт-Петербурга на фоне подъема заболеваемости коревой инфекции в мире / С. Д. Конев, Л. Р. Арутюнян, Т. Г. Иванова [и др.] // Профилактическая медицина - 2019. Сб. научных тр. Всероссийской науч.-практ. Конф. с международным участием. – Санкт-Петербург : Северо-

Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 2019. – С. 226–231.

48. Оценка фактической восприимчивости отдельных групп декретированного населения к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита / А. В. Ноздрачева, А. А. Грицик, С. Н. Кузин [и др.] // Вестник РГМУ. – 2017. – № 5. – С. 58–62.

49. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы / Н. И. Брико, Ю. В. Лобзин, А. А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 8–15.

50. Патент RU 2599506 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01) Способ прогнозирования первичных и вторичных вакцинальных неудач при вакцинации против вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита у детей с помощью вакцины приорикс и способ персонифицированного подхода к коррекции вакцинальных неудач : заявка № 2015123447/15, 18.06.2015 : опубл. 10.10.2016 / А. П. Топтыгина, В. В. Азиатцева, А. А. Кислицын [и др.]. – Бюл. № 28. – 15 с.

51. Письмо от 5 июля 2021 г. N 02И-840/21 О международном формате оценки уровня иммуноглобулинов, в том числе IgG, К SARS-COV-2 : Министерство здравоохранения Российской Федерации : Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. – Текст : электронный // КонсультантПлюс. – URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=772729&dst=100001#YIoP3qSrkowFxTN8> (дата обращения: 23.11.2021).

52. Повиличенко, И. П. Итоги реализации в Приморском крае программы «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в Российской Федерации» / И. П. Повиличенко // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2016. – Т. 3, № 66. – С. 115–119.

53. Показатели смертности от кори во всем мире в период с 2016 по 2019 г. возросли на 50%, и в 2019 г. эта болезнь унесла более 207 500 жизней

: пресс–релиз. – Текст : электронный // Всемирная организация здравоохранения [официальный сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/12-11-2020-worldwide-measles-deaths-climb-50-from-2016-to-2019-claiming-over-207-500-lives-in-2019>. – Дата публикации: 12 ноября 2020.

54. Популяционные референтные интервалы. Дискуссия / А. В. Мошкин, Л. И. Савельев // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 4–9.

55. Прогнозирование риска развития первичных и вторичных вакцинальных неудач при вакцинации детей против вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита / А. П. Топтыгина, В. В. Азиатцева, А. А. Кислицин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № S. – С. 427.

56. Прогнозирование специфического гуморального иммунного ответа на основании исходных параметров иммунного статуса детей, привитых против кори, краснухи и эпидемического паротита / А. П. Топтыгина, В. В. Азиатцева, И. А. Савкин [и др.] // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 1. – С. 22–30.

57. Программа «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016 - 2020 гг.) : утверждена Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А. Ю. Поповой 28 декабря 2015 года, Министром здравоохранения Российской Федерации В. И. Скворцовой 31 декабря 2015 года. – Текст : электронный // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_254035/ (дата обращения: 23.11.2021).

58. Реализация программы ликвидации кори в Российской Федерации / Г. Г. Онищенко, Е. Б. Ежлова, Г. Ф. Лазикова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 4. – С. 51–56.

59. Референтные интервалы количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex xt 2000i» / О. В. Петрова, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – № 3 – С. 117–125.

60. Решетняк, Д. В. История становления лабораторной диагностики (лекция II) / Д. В. Решетняк, В. К. Решетняк // Патогенез. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 67–79.

61. Роль углеводных остатков в функционировании иммуноглобулина G человека и терапевтических моноклональных антител (обзор) / Ю. Л. Дорохов, Е. В. Шешукова, Е. Н. Кособокова [и др.] // Биохимия. – 2016. – Т. 81, № 8. – С. 1069–1090.

62. Седьмое совещание Европейской региональной комиссии по верификации элиминации кори и краснухи (РКВ) (Париж, Франция 13-15 июня 2018 г.). – 52 с. – URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/387160/7th-rvc-mtg-rus.pdf (дата обращения: 27.11.2021). – Текст : электронный.

63. Семенов, Т. А. Сероэпидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями / Т. А. Семенов, В. Г. Акимкин // Журнал микробиологии. – 2018. – № 2. – С. 87–94.

64. Семенов, Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммуно-дефицитными состояниями / Т. А. Семенов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – Т. 1, № 56. – С. 51–59.

65. Ситдикова, И. Д. Гигиенический анализ иммунологической резистентности у работающих / И. Д. Ситдикова, М. К. Иванова // Вестник Чувашского университета. – 2011. – № 3. – С. 413–417.

66. Состояние иммунитета к вирусу кори в различных группах населения / А. В. Любимова, М. Д. Злоказов, Л. А. Иванова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 577–584.

67. Состояние иммунной системы у медицинских работников / А. И. Леванюк, Е. В. Сергеева, Л. К. Добродеева [и др.] // Экология человека. – 2010. – № 6. – С. 42–45.
68. Состояние специфического иммунитета к вирусам кори и краснухи у новорожденных и их матерей / Н. Т. Тихонова, О. В. Цвиркун, А. Г. Герасимова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 6(97). – С. 14–20.
69. Страйер, Л. Биохимия. В 3 томах. Том 3 / Л. Старайер ; под ред. Акад. С. Е. Северина. – Москва : Мир, 1985. – 400 с. : ил.
70. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги международного совещания экспертного совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E.) / А. А. Баранов, Н. И. Брико, А. В. Горелов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 5–12.
71. Сылка, О. И. Напряженность иммунитета к вирусу кори у населения г. Ростова-на-Дону / О. И. Сылка, Г. Г. Харсеева, И. А. Леонова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – № 1. – С. 41–43.
72. Толпишина, С. Т. Медико-психологические аспекты гигиены труда и оценка иммунного статуса врачей-фтизиатров / С. Т. Толпишина, И. Н. Луцевич, Ю. Ю. Елисеев // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т. 13, № 1-7. – С. 1808–1811.
73. Топтыгина, А. П. Прогнозирование специфического иммунного ответа на основании параметров иммунного статуса при вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита / А. П. Топтыгина, Д. С. Гребенников, Г. А. Бочаров // Научное обеспечение противозидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения. Сб. научных тр. Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. – Нижний Новгород : Ремедиум Приволжье, 2019. – С. 331–334.

74. Топтыгина, А. П. Общие закономерности формирования и поддержания специфического гуморального иммунного ответа на примере ответа на вирусы кори и краснухи / А. П. Топтыгина // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 7–14.

75. Фельдблюм, И. В. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой / И. В. Фельдблюм // МедиАль. – 2014. – № 3(13). – С. 37–55.

76. Формирование гуморального и клеточного иммунитета на коревую вакцину у взрослых / А. П. Топтыгина, Ю. Ю. Андреев, М. А. Смердова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 137–144.

77. Хайдарова, Б. И. Особенности иммунных реакций при краснушной инфекции, их диагностическая и прогностическая информативность / Б. И. Хайдарова, С. У. Шадиева, Д. Х. Исабаева // Евразийский Союз Ученых. – 2021. – № 2(83). – С. 26–29.

78. Характеристика напряженности противокорьевого иммунитета в зависимости от возраста / А. Г. Сонис, О. А. Гусякова, Ф. Н. Гильмиярова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Vol. 10(2). – С. 375–380.

79. Храпунова, И. А. Особенности иммунного статуса медицинского персонала, занятого интенсивной производственной деятельностью / И. А. Храпунова, И. М. Чувакова, Г. С. Уткина // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 25, № 4. – С. 233–238.

80. Частота обнаружения антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита у зарегистрированных в Московской области иностранных граждан (трудовых мигрантов) / Т. А. Семеновко, Т. П. Готвянская, Е. Н. Кудрявцева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 3(94). – С. 11–15.

81. Чеботарева, И. В. Оценка напряженности иммунитета к кори у сотрудников медицинского центра / И. В. Чеботарева, Н. В. Северская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 9. – С. 652–652.

82. Экспресс-диагностика новой коронавирусной инфекции с помощью реакции петлевой изотермической амплификации / К. Ф. Хафизов, В. В. Петров, К. В. Красовитов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2021. – № 66(1). – С. 17–28.

83. Эпидемический паротит / А. П. Агафонов, С. А. Пьянков, Е. И. Рябчикова [и др.] // Современные представления о возбудителе, клиника, диагностика, профилактика. – Новосибирск : Медико-биологический Союз, 2007. – С. 6–31.

84. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

85. 2018 Assessment report of the Global Vaccine Action Plan. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. – Geneva : World Health Organization, 2018. – URL: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2018_EN.pdf (date of access: 22.11.2021). – Text : electronic.

86. A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals / K. Ichihara, Y. Ozarda, J. H. Barth [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2017. – Apr., vol. 467. – P. 70–82.

87. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction / C. W. Tan, W. N. Chia, X. Qin [et al.] // Nat. Biotechnol. – 2020. – Sep., vol. 38(9). – P. 1073–1078.

88. Allansmith, M. The influence of heredity and environment on human immunoglobulin levels / M. Allansmith, B. McClellan, M. Butterworth // J. Immunol. – 1969. – Jun. 1, vol. 102, issue 6. – P. 1504–1510.

89. Amino acid and glucose metabolism in fed-batch CHO cell culture affects antibody production and glycosylation / Y. Fan, I. Jimenez Del Val, C. Müller [et al.] // Biotechnol. Bioeng. – 2015. – Mar., vol. 112(3). – P. 521–535.

90. Anderson, K. A. Defective signaling in a subpopulation of CD4+ T cells in the absence of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV / K. A. Anderson, A. R. Means // *Mol. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 23–29.
91. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2 / J. J. Deeks, J. Dinnes, Y. Takwoingi [et al.]. – Text : electronic // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2020. – Jun. 25, vol. 6(6). – CD013652. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584464/> (date of access: 22.11.2021).
92. Anti-transglutaminase antibodies and age / V. Baldas, T. Not, A. Tommasini [et al.] // *Clin. Chem.* – 2004. – Oct., vol. 50(10). – P. 1856–1860.
93. Ardawi, M. S. M. Maximum activities of some enzymes of glycolysis, the tricarboxylic acid cycle and ketone-body and glutamine utilization pathways in lymphocytes of the rat / M. S. M. Ardawi, E. A. Newsholme // *Biochem. J.* – 1982. – Vol. 208. – P. 743–748.
94. Assessment of human immune responses to H7 avian influenza virus of pandemic potential: results from a placebo-controlled, randomized double-blind phase I study of live attenuated H7N3 influenza vaccine / L. Rudenko, I. Kiseleva, A. N. Naykhin [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2014. – Feb. 12, vol. 9(2). – e87962. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24533064/> (date of access: 22.11.2021).
95. Assessment of immunoglobulin M enzyme immunoassays for diagnosis of measles / G. A. Tipples, R. Hamkar, T. Mohktari-Azad [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Oct., vol. 41(10). – P. 4790–4792.
96. Best, J. M. Laboratory diagnosis of rubella and congenital rubella / J. M. Best, G. Enders // *Rubella viruses* / eds. J. E. Banatvala, C. Peckham. – London : Elsevier, 2007. – P. 39–77.
97. Bilirubin suppresses Th17 immunity in colitis by upregulating CD39 / M. S. Longhi, M. Vuerich, A. Kalbasi [et al.]. – Text : electronic // *JCI Insight.* –

2017. – May 4, vol. 2(9). – e92791. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28469075/> (date of access: 22.11.2021).

98. Calmodulin-dependent kinase IV links Toll-like receptor 4 signaling with survival pathway of activated dendritic cells / M. Illario, M. L. Giardino-Torchia, U. Sankar [et al.] // *Blood*. – 2008. – Jan. 15, vol. 111(2). – P. 723–731.

99. Calmodulin-dependent protein kinase IV regulates hematopoietic stem cell maintenance / C. M. Kitsos, U. Sankar, M. Illario [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Sep. 30, vol. 280(39). – P. 33101–33108.

100. Chang, T. W. Rubella reinfection and intrauterine involvement / T. W. Chang // *J. Pediatr.* – 1974. – Vol. 84. – P. 617.

101. Chapter 12. Rubella, in *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases // The Pink Book*. – Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention, 2004. – P. 145–158.

102. CLSI. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI document EP28-A3c. – Wayne, PA : Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

103. Comparison of reference systems in the assessment of age-related serum immunoglobulin levels in pediatric patients / I. Külhaş Çelik, E. Civelek, A. Metin [et al.] // *Turk. J. Med. Sci.* – 2019. – Feb. 11, vol. 49(1). – P. 147–152.

104. Comparison of the sensitivity of laboratory diagnostic methods from a well-characterized outbreak of mumps in New York city in 2009 / J. S. Rota, J. B. Rosen, M. K. Doll [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2013. – Vol. 20(3). – P. 391–396.

105. Complement and immunoglobulin levels in Ilorin Nigeria, and environ / G. O. Oyeyinka, B. A. Aiyedun, R. T. Erasmus [et al.] // *Afr. J. Med. Med. Sci.* – 1995. – Vol. 24(1). – P. 9–16.

106. Concentrations of main serum opsonins in early infancy / V. Drossou, F. Kanakoudi, E. Diamanti [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 1995. – May, vol. 72(3). – P. F172–F175.

107. Conjugated bilirubin upregulates TIM-3 expression on CD4(+)CD25(+) T cells: anti-inflammatory implications for hepatitis A virus infection / J. L. Trujillo-Ochoa, K. F. Corral-Jara, C. L. Charles-Niño [et al.] // *Viral Immunol.* – 2018. – Vol. 31(3). – P. 223–232.

108. Consistency of influenza A virus detection test results across respiratory specimen collection methods using real-time reverse transcription-PCR / S. Spencer, M. Gaglani, A. Naleway [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2013. – Vol. 51(11). – P. 3880–3882.

109. Crawford, J. The essential role of L-glutamine in lymphocyte differentiation in vitro / J. Crawford, H. J. Cohen // *J. Cell. Physiol.* – 1985. – Aug., vol. 124(2). – P. 275–282.

110. C-reactive protein, haptoglobin, serum amyloid A and pig major acute phase protein response in pigs simultaneously infected with H1N1 swine influenza virus and *Pasteurella multocida* / M. Pomorska-Mól, I. Markowska-Daniel, K. Kwit [et al.] // *BMC Vet. Res.* – 2013. – Jan. 18. – P. 9–14.

111. Curi, R. Intracellular-distribution of some enzymes of the glutamine utilization pathway in rat lymphocytes / R. Curi, P. Newsholme, E. A. Newsholme // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1986. – Vol. 138. – P. 318–322.

112. Davidkin, I. Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12-year follow-up in two cohorts / I. Davidkin, M. Valle // *Vaccine.* – 1998. – Vol. 16(20). – P. 2052–2057.

113. Detecting 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection: availability of diagnostic testing led to rapid pandemic response / D. B. Jernigan, S. L. Lindstrom, J. R. Johnson [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* – 2011. – Vol. 52, suppl 1. – P. S36–S43.

114. Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays / T. Rowe, R. A. Abernathy, J. Hu-Primmer [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 937–943.

115. Detection of RNA of mumps virus during an outbreak in a population with a high level of measles, mumps, and rubella vaccine coverage / R. H. Bitsko, M.M. Cortese, G. H. Dayan [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Mar., vol. 46(3). – P. 1101–1103.

116. Detection of secondary mumps vaccine failure by means of avidity testing for specific immunoglobulin G / J. C. Sanz-Moreno, A. Limia-Sánchez, L. García-Comas [et al.] // *Vaccine.* – 2005. – Sep. 30, vol. 23(41). – P. 4921–4925.

117. Development of a Rapid Focus Reduction Neutralization Test Assay for Measuring SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies / A. Vanderheiden, V. V. Edara, K. Floyd [et al.]. – Text : electronic // *Curr. Protoc. Immunol.* – 2020. – Dec., vol. 131(1). – e116. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33215858/> (date of access: 22.11.2021).

118. Diagnostic yield of laboratory methods and value of viral genotyping during an outbreak of mumps in a partially vaccinated population in British Columbia, Canada / A. Nunn, S. Masud, M. Krajden [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2018. – Vol. 56(5). – P. e01954–e019617.

119. Differential regulation of interleukin (IL)-4, IL-5, and IL-10 during measles in Zambian children / W. J. Moss, J. J. Ryon, M. Monze [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 186(7). – P. 879–887.

120. Early-life and contemporaneous nutritional and environmental predictors of antibody response to vaccination in young Gambian adults / S. E. Moore, A. A. Richards, D. Goldblatt [et al.] // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30(32). – P. 4842–4848.

121. Galassie, A. C. Proteomic contributions to our understanding of vaccine and immune responses / A. C. Galassie, A. J. Link // *Proteom. Clin. Appl.* – 2015. – Vol. 9. – P. 972–989.

122. Ganeshan, K. Metabolic regulation of immune responses / K. Ganeshan, A. Chawla // *Ann. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 609–634.

123. Genetic regulation of immunoglobulin and specific antibody levels in twins reared apart / P. F. Kohler, V. J. Rivera, E. D. Eckert [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1985. – Vol. 75(3). – P. 883–888.
124. Gershon, A. A. Varicella vaccine / A. A. Gershon, M. Takahashi, J. F. Seward // *Vaccines.* – sixth ed. / eds. S. A. Plotkin, W. A. Orenstein, P. A. Offit. – Elsevier Saunders, 2013. – P. 837–869.
125. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation / V. F. Cruzat, M. M. Rogero, K. N. Keane [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10(11). – 1564. – URL: https://www.researchgate.net/publication/328480694_Glutamine_Metabolism_and_Immune_Function_Supplementation_and_Clinical_Translation (date of access: 22.11.2021).
126. Griffin, D. E. The immune response in measles: virus control, clearance and protective immunity / D. E. Griffin. – Text : electronic // *Viruses.* – 2016. – Oct. 12, vol. 8(10). – 282. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27754341/> (date of access: 22.11.2021).
127. Griffin, D. E. Measles Vaccine / D. E. Griffin // *Viral Immunol.* – 2018. – Vol. 31(2). – P. 86–95.
128. Group, B. D. W. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework / B. D. W. Group // *Clin. Pharm.* – 2001. – Vol. 69. – P. 89–95.
129. Hepatitis B vaccines / World Health Organization // *Weekly epidemiological record.* – 2009. – Vol. 40, N 84. – P. 405–420.
130. High ferritin, but not hepcidin, is associated with a poor immune response to an influenza vaccine in hemodialysis patients / J. Eiselt, L. Kielberger, T. Sedláčková [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 115. – P. c147–c153.
131. Holthuis, J. C. Lipid landscapes and pipelines in membrane homeostasis / J. C. Holthuis, A. K. Menon // *Nature.* – 2014. – Jun. 5, vol. 510(7503). – P. 48–57.

132. Hosomi, K. Diversity of energy metabolism in immune responses regulated by micro-organisms and dietary nutrition / K. Hosomi, J. Kunisawa // *Int. Immunol.* – 2020. – Jun. 26, vol. 32(7). – P. 447–454.

133. Human resistance to *Plasmodium falciparum* increases during puberty and is predicted by dehydroepiandrosterone sulfate levels / J. D. Kurtis, R. Mtalib, F. R. Onyango [et al.] // *Infect. Immun.* – 2001. – Jan., vol. 69(1). – P. 123–128.

134. IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy / Mikko Paunio, Klaus Hedman, Irja Davidkin [et al.] // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2003. – Vol. 4. – P. 1215–1225.

135. Immunosorbent assay based on recombinant hemagglutinin protein produced in a high-efficiency mammalian expression system for surveillance of measles immunity / F. Bouche, W. Ammerlaan, F. Berthet [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36. – P. 721–726.

136. Impact of revaccinating children who initially received measles vaccine before 10 months of age / H. C. Stetler, W. A. Orenstein, R. H. Bernier [et al.] // *Pediatrics.* – 1986. – Apr., vol. 77(4). – P. 471–476.

137. Inflammatory Markers and Immune Response to Pneumococcal Vaccination in HIV-Positive and -Negative Adults / A. S. Iyer, N. M. Khaskhely, D. J. Leggat [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(3). – e0150261. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930208/> (date of access: 22.11.2021).

138. Inflammatory responses to influenza vaccination at the extremes of age / J. U. McDonald, Z. Zhong, H. T. Groves [et al.] // *Immunology.* – 2017. – Vol. 151. – P. 451–463.

139. Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens / M. G. Netea, A. Schlitzer, K. Placek [et al.] // *Cell. Host Microbe.* – 2019. – Jan. 9, vol. 25(1). – P. 13–26.

140. Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase broadly inhibits viral entry by production of 25-hydroxycholesterol / S. Y. Liu, R. Aliyari, K. Chikere [et al.] // *Immunity*. – 2013. – Jan. 24, vol. 38(1). – P. 92–105.
141. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model / T. F. Rogers, F. Zhao, D. Huang [et al.] // *Science*. – 2020. – Aug. 21, vol. 369(6506). – P. 956–963.
142. Kaab, H. Acute phase proteins and stress markers in the immediate response to a combined vaccination against Newcastle disease and infectious bronchitis viruses in specific pathogen free (SPF) layer chicks / H. Kaab, M. M. Bain, P. D. Eckersall // *Poult. Sci.* – 2018. – Vol. 97. – P. 463–469.
143. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals / C. J. Hickman, T. B. Hyde, S. B. Sowers [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Jul., vol. 204, suppl. 1. – P. S549–S558.
144. Laboratory diagnosis of mumps in a partially immunized population: The Nova Scotia experience / T. Hatchette, R. Davidson, S. Clay [et al.] // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2009. – Winter, vol. 20(4). – P. e157–e162.
145. Landry, M. L. Comparison of latex agglutination test with enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to varicella-zoster virus / M. L. Landry, D. Ferguson // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – Vol. 31. – P. 3031–3033.
146. Loop mediated isothermal amplification: An innovative gene amplification technique for animal diseases / P. R. Sahoo, K. Sethy, S. Mohapatra [et al.] // *Vet. World*. – 2016. – Vol. 9(5). – P. 465–469.
147. Loop-mediated isothermal amplification of DNA / T. Notomi, H. Okayama, H. Masubuchi [et al.] // *Nucleic. Acids Res.* – 2000. – Jun. 15, vol. 28(12). – E63.
148. Measles and rubella strategic framework 2021–2030. – URL: <https://s3.amazonaws.com/wp-agility2/measles/wp-content/uploads/2021/02/Measles-Rubella-Strategic-Framework-Updated.pdf> (date of access: 22.11.2021). – Text : electronic.

149. Measles revaccination response in a school-age population / R. R. Wittler, B. C. Veit, S. McIntyre [et al.] // *Pediatrics*. – 1991. – Vol. 88(5). – P. 1024–1030.

150. Measles viruses on throat swabs from measles patients use signaling lymphocytic activation molecule (CDw150) but not CD46 as a cellular receptor / N. Ono, H. Tatsuo, Y. Hidaka [et al.] // *Journal of Virology*. – 2001. – May, vol. 75(9). – P. 4399–4401.

151. Medaglini, D. Correlates of vaccine-induced protective immunity against Ebola virus disease / D. Medaglini, F. Santoro, C. A. Siegrist // *Semin Immunol*. – 2018. – Oct., vol. 39. – P. 65–72.

152. Metabolic phenotypes of response to vaccination in humans / S. Li, N. L. Sullivan, N. Rouphael [et al.] // *Cell*. – 2017. – May 18, vol. 169(5). – P. 862.e17–877.e17.

153. Metabolomic and Immunological Profiling of Respiratory Syncytial Virus Infection after Intranasal Immunization with a Subunit Vaccine Candidate / I. Sarkar, A. Zardini Buzatto, R. Garg [et al.] // *J. Proteome Res*. – 2019. – Mar. 1, vol. 18(3). – P. 1145–1161.

154. Molecular mechanisms of glutamine action / R. Curi, C. J. Lagranha, S. Q. Doi [et al.] // *J. Cell. Physiol*. – 2005. – Aug., vol. 204(2). – P. 392–401.

155. Multifaceted Functions of CH25H and 25HC to Modulate the Lipid Metabolism, Immune Responses, and Broadly Antiviral Activities / J. Zhao, J. Chen, M. Li [et al.]. – Text : electronic // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12(7). – 727. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640529/> (date of access: 22.11.2021).

156. Multigenic control of measles vaccine immunity mediated by polymorphisms in measles receptor, innate pathway, and cytokine genes / R. B. Kennedy, I. G. Ovsyannikova, I. H. Haralambieva [et al.] // *Vaccine*. – 2012. – Mar. 9, vol. 30(12). – P. 2159–2167.

157. Mumps outbreak in a highly vaccinated school population: assessment of secondary vaccine failure using IgG avidity measurements / D. W. Park,

M. H. Nam, J. Y. Kim [et al.] // *Vaccine*. – 2007. – Jun. 11, vol. 25(24). – P. 4665–4670.

158. Nagamine, K. Accelerated reaction by loop-mediated isothermal amplification using loop primers / K. Nagamine, T. Hase, T. Notomi // *Mol. Cell. Probes*. – 2002. – Vol. 16(3). – P. 223–229.

159. Nedeljkovic, J. Maturation of IgG avidity to individual rubella virus structural proteins / J. Nedeljkovic, T. Jovanovic, C. Oker-Blom // *Journal of Clinical Virology*. – 2001. – Vol. 22. – P. 47–54.

160. Nested PCR for rapid detection of mumps virus in cerebrospinal fluid from patients with neurological diseases / G. P. Poggio, C. Rodriguez, D. Cisterna [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38(1). – P. 274–278.

161. Neutralizing antibody but not hemagglutination antibody provides accurate evaluation for protective immune response to H5N1 avian influenza virus in vaccinated rabbits / H. Zhu, X. Ding, X. Chen [et al.] // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29, N 33. – P. 5421–5423.

162. Newsholme, E. A. The role of the citric acid cycle in cells of the immune system and its importance in sepsis, trauma and burns / E. A. Newsholme, P. Newsholme, R. Curi // *Biochem. Soc. Symp.* – 1987. – Vol. 54. – P. 145–162.

163. Overcoming the bottleneck to widespread testing: a rapid review of nucleic acid testing approaches for COVID-19 detection / M. N. Esbin, O. N. Whitney, S. Chong [et al.] // *RNA (New York)*. – 2020. – Vol. 26(7). – P. 771–783.

164. Pearce, E. L. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence / E. L. Pearce, E. J. Pearce // *Immunity*. – 2013. – Vol. 38(4). – P. 633–643.

165. Perez, L. Acute phase protein response to viral infection and vaccination / L. Perez // *Arch Biochem. Biophys.* – 2019. – Vol. 671. – P. 196–202.

166. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute icu admissions / H. M. Oudemans-van Straaten, R. J. Bosman, M. Treskes [et al.] // *Intensiv. Care Med.* – 2001. – Vol. 27. – P. 84–90.
167. Plotkin, S. A. Correlates of protection induced by vaccination / S. A. Plotkin // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1055–1065.
168. Postvaccination C-reactive protein and C5/gp41732-744 antibody level fold-changes over baseline are independent predictors of therapeutic HIV vaccine effect in a phase 2 clinical study of vacc-4x / Y. Huang, L. Zhang, D. Jolliffe [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* – 2018. – Vol. 34. – P. 307–313.
169. Potter, C. W. Determinants of immunity to influenza infection in man / C. W. Potter, J. S. Oxford // *Br. Med. Bull.* – 1979. – Vol. 35. – P. 69–75.
170. Precise tracking of vaccine-responding T cell clones reveals convergent and personalized response in identical twins / M. V. Pogorelyy, A. A. Minervina, M. P. Touzel [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2018. – Dec. 11, vol. 115(50). – P. 12704–12709.
171. Predictive Markers of Immunogenicity and Efficacy for Human Vaccines / M. Van Tilbeurgh, K. Lemdani, A. S. Beignon [et al.]. – Text : electronic // *Vaccines.* – 2021. – Vol. 9(6). – 579. – URL: <https://doi.org/10.3390/vaccines9060579> (date of access: 22.11.2021).
172. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children / D. E. Michalik, S. P. Steinberg, P. S. Larussa [et al.] // *Journal of Infectious Diseases.* – 2008. – Vol. 197. – P. 944–949.
173. Rapid and sensitive detection of mumps virus RNA directly from clinical samples by real-time PCR / K. Uchida, M. Shinohara, S. Shimada [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 75. – P. 470–474.
174. Rasmussen, S. A. What obstetric health care providers need to know about measles and pregnancy / S. A. Rasmussen, D. J. Jamieson // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Jul., vol. 126(1). – P. 163–170.

175. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus / M. Shen, Y. Zhou, J. Ye [et al.] // *J. Pharm. Anal.* – 2020. – Apr., vol. 10(2). – P. 97–101.

176. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children / R. O. Bayram, H. Özdemir, A. Emsen [et al.] // *Turk. J. Med. Sci.* – 2019. – Apr. 18, vol. 49(2). – P. 497–505.

177. Reference values for alpha1-acid glycoprotein, alpha1-antitrypsin, albumin, haptoglobin, C-reactive protein, IgA, IgG and IgM during pregnancy / A. Larsson, M. Palm, L. O. Hansson [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2008. – Vol. 87(10). – P. 1084–1088.

178. Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK-CREB pathway / K. Sato, A. Suematsu, T. Nakashima [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Dec., vol. 12(12). – P. 1410–1416.

179. Rubella antibody measured by radial haemolysis: characteristics and performance of a simple screening method for use in diagnostic laboratories / J. Kurtz, P. Mortimer, P. Mortimer [et al.] // *J. Hyg. (Camb).* – 1980. – Vol. 84. – P. 213–222.

180. SARS-CoV-2 recruits a haem metabolite to evade antibody immunity / A. Rosa, V. E. Pye, C. Graham. – Text : electronic // medRxiv. – 2021. – Jan. 26. – 2021.01.21.21249203. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532784/> (date of access: 22.11.2021).

181. Schoggins, J. W. Lipids in innate antiviral defense / J. W. Schoggins, G. Randall // *Cell. Host Microbe.* – 2013. – Oct. 16, vol. 14(4). – P. 379–385.

182. Serum C-reactive protein and congestive heart failure as significant predictors of herpes zoster vaccine response in elderly nursing home residents / C. P. Verschoor, A. Lelic, R. Parsons [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 216. – P. 191–197.

183. Shen Chang-Hui. Amplification of Nucleic Acids. Diagnostic Molecular Biology / Shen Chang-Hui. – Academic Press, 2019. – Apr. 2. – 472 p.

184. Stephenson I., Wood J.M., Nicholson K.G., Zambon M.C. Sialic acid receptor specificity on erythrocytes affects detection of antibody to avian influenza haemagglutinin / I. Stephenson, J. M. Wood, K. G. Nicholson [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 70. – P. 391–398.
185. Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans / H. I. Nakaya, J. Wrammert, E. K. Lee [et al.] // *Nat Immunol.* – 2011. – Jul. 10, vol. 12(8). – P. 786–795.
186. Systems vaccinology approach reveals temporal transcriptomic changes of immune responses to the yellow fever 17D vaccine / J. Hou, S. Wang, M. Jia [et al.] // *J. Immunol.* – 2017. – Aug. 15, vol. 199(4). – P. 1476–1489.
187. Systems Vaccinology Identifies an Early Innate Immune Signature as a Correlate of Antibody Responses to the Ebola Vaccine rVSV-ZEBOV / A. Rechten, L. Richert, H. Lorenzo [et al.] // *Cell. Rep.* – 2017. – Aug. 29, vol. 20(9). – P. 2251–2261.
188. T Cell Activation Depends on Extracellular Alanine / N. Ron-Harel, J. M. Ghergurovich, G. Notarangelo [et al.] // *Cell. Rep.* – 2019. – Sep. 17, Vol. 28(12). – P. 3011.e4–3021.e4.
189. The immunological basis for immunization series: module 11: rubella. – Geneva : World Health Organization, 2008. – 48 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241596848> (date of access: 22.11.2021). – Text : electronic.
190. The immunological basis for immunization series: module 23: influenza vaccines. – Geneva : World Health Organization, 2017. – 63 p. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259211> (date of access: 22.11.2021). – Text : electronic.
191. The role of TLR-2, TLR-3, TLR-4 genes polymorphism of grippe] / G. Dubinskaya, N.O. Pryimenko, I.P. Kaidashev [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2014. – Jul.-Aug., N (232-233). – P. 51–55.

192. The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface / M. Nairz, A. Schroll, T. Sonnweber [et al.] // *Cell. Microbiol.* – 2010. – Dec., vol. 12(12). – P. 1691–1702.
193. The theory of reference values: an unfinished symphony / G. Siest, J. Henny, R. Gräsbeck [et al.] // *CCLM.* – 2013. – Vol. 51(1). – P. 47–64.
194. Unconjugated bilirubin alleviates experimental ulcerative colitis by regulating intestinal barrier function and immune inflammation / J. D. Zheng, Y. He, H. Y. Yu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Apr. 21, vol. 25(15). – P. 1865–1878.
195. Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration / Pavitra Keshavan, Tracy L. Deem, Sandy J. Schwemberger [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2005. – Mar. 15, vol. 174(6). – P. 3709–3718.
196. Vaccines for COVID-19 / J. S. Tregoning, E. S. Brown, H. M. Cheeseman [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2020. – Vol. 202. – P. 162–192.
197. Variability in humoral immunity to measles vaccine: new developments / I. H. Haralambieva, R. B. Kennedy, I. G. Ovsyannikova [et al.] // *Trends Mol. Med.* – 2015. – Vol. 21(12). – P. 789–801.
198. Wang, S. L. Expression of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV (CaMKIV) messenger RNA during murine embryogenesis / S. L. Wang, T. J. Ribar, A. R. Means // *Cell. Growth Differ.* – 2001. – Vol. 12. – P. 351–361.
199. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region / World Health Organization. – No 1/2021. – 8 p. – URL: https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0008/496907/WHO-EpiBrief-1-2021-eng.pdf (date of access: 22.11.2021). – Text : electronic.
200. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin / P. A. Kristiansen, M. Page, V. Bernasconi [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Apr. 10, vol. 397(10282). – P. 1347–1348.

201. Wilkins, C. Sterol-izing innate immunity / C. Wilkins, M. Jr. Gale // *Immunity*. – 2013. – Jan. 24, vol. 38(1). – P. 3–5.

202. Williams, V. Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by indirect immunofluorescence / V. Williams, A. Gershon, P. Brunell // *The Journal of Infectious Diseases*. – 1974. – Vol. 130. – P. 669–672.

203. Wiwanitkit, S. Rapid influenza H1N1 diagnostic test: its diagnostic property / S. Wiwanitkit, V. Wiwanitkit. – Text : electronic // *Influenza Other Respir Viruses*. – 2012. – Vol. 6(2). – 79. – URL: https://www.researchgate.net/publication/51861437_Rapid_influenza_H1N1_diagnostic_test_Its_diagnostic_property (date of access: 22.11.2021).

204. Zimmermann, P. Factors that influence the immune response to vaccination / P. Zimmermann, N. Curtis // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2019. – Vol. 32, N 2. – P. e00084–e00118.