

На правах рукописи

Ноздрачева Анна Валерьевна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРИ И КРАСНУХИ НА ЭТАПЕ
ИХ ЭЛИМИНАЦИИ СРЕДИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ
МЕГАПОЛИСА**

14.02.02 – эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Семененко Татьяна Анатольевна**, руководитель отдела эпидемиологии, руководитель лаборатории неспецифической профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Цвиркун Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, руководитель эпидемиологического отдела ФБУН "МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского" Роспотребнадзора.

Голубкова Алла Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России).

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 208.130.02 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России и на сайте института www.gamaleya.org.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета д.м.н., проф.

Русакова Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Расширенная программа иммунизации, провозглашенная ВОЗ в 1974 г., включала приоритетную задачу по борьбе с корью в глобальном масштабе путем создания высокого охвата населения профилактическими прививками и внедрения системы эффективного эпидемиологического надзора в странах-участниках [Копенгаген: ВОЗ 1993, 2011]. После введения в Национальный календарь профилактических прививок РФ вакцинации против кори (1967 г.) и краснухи (2000 г.) заболеваемость населения этими инфекциями, а также смертность от них, стали планомерно снижаться [Болотовский В. М. 2004, Ежлова Е.Б. 2012, Цвиркун О.В. 2015]. Это было связано с формированием высокого уровня популяционного иммунитета при увеличении доли лиц с поствакцинальным иммунитетом (который, однако, уступал по напряженности и длительности сохранения постинфекционному) [Михеева И.В. 1986, Покровский В.И. 2003, Семененко Т.А. 2018, Брико Н.И. 2020].

Теоретические предпосылки возможности элиминации кори и краснухи, а также значительные успехи вакцинопрофилактики этих инфекций позволили ВОЗ провозгласить Программу элиминации кори, а затем и краснухи в пяти регионах мира к 2010 г. Указанные заболевания имеют ряд общих характеристик: вирусная природа и низкая устойчивость возбудителя в окружающей среде; воздушно-капельный механизм передачи; пожизненный протективный постинфекционный иммунитет; отсутствие носительства среди здорового населения; сходная тактика вакцинопрофилактики, включающая иммунизацию живыми, в том числе комбинированными, вакцинами [Медуницын Н.В. 2004, ВОЗ 2011, Тихонова Н.Т. 2011, 2015]. Важнейшей особенностью вирусов кори и краснухи является отсутствие влияния их генетического разнообразия на эффективность соответствующих вакцин [Михеева И.В. 1986, Лавров В.Ф. 2007, Лыткина И.Н. 2011]. Несмотря на различия в уровнях заболеваемости корью и краснухой, связанные с историей внедрения и особенностями организации вакцинопрофилактики в РФ, отечественными авторами показано значительное сходство и возможность унификации системы эпидемиологического надзора за этими инфекциями в условиях использования комбинированных вакцин [Михеева И.В., Лыткина И.Н. 2011].

На фоне снижения числа случаев краснухи до единичных, с 2011 г. стали регистрировать подъемы заболеваемости корью во многих странах мира (Северной и Южной Америки, Африки, Европы), в том числе в России и на постсоветском пространстве. По состоянию на 2019 г. по-прежнему отмечается рост заболеваемости корью в условиях действия Программы ВОЗ по элиминации кори и краснухи к 2020 г. [ВОЗ 2019]. Осложнение эпидемиологической ситуации по кори не соответствовало данным официальной статистики о высоком (более 90%) охвате населения профилактическими прививками, что вызвало сомнения медицинского сообщества в их достоверности [ВОЗ 2019, Фельдблюм И.В. 2018].

На сегодняшний день масштаб проводимой в стране вакцинопрофилактики оценивается по двум основным критериям: субъективному (записи о вакцинации, на основе которых рассчитывается охват населения профилактическими прививками) и объективному (показатель заболеваемости, очаговость, распространенность тяжелых форм) [Фельдблюм И.В. 2014, Миндлина А.Я. 2015, Брико Н.И. 2018]. Однако указанные критерии позволяют лишь косвенно оценить фактическую защищенность населения в отношении управляемых инфекций. При этом существуют разнообразные и достаточно многочисленные факторы, негативно влияющие на результаты вакцинации [Костинов М.П. 2016]. К числу таких факторов можно отнести следующие: нарушение «холодовой цепи» и техники введения препарата, необоснованность медицинских отводов и несоблюдение сроков иммунизации, распространение отказов родителей от вакцинации детей и случаев недостоверных записей о проведении прививок и прочее [Онищенко Г.Г. 2011, Михеева И.В. 2017, Фельдблюм И.В. 2018].

Объективная оценка эффективности вакцинопрофилактики, а также численности

незащищенных групп среди населения может быть получена при изучении состояния популяционного иммунитета с использованием серологического мониторинга [Anderson R.M. 1992, Семенов Т.А. 2011, Русакова Е.В. 2013, Попова А.Ю. 2018], который является важнейшим структурным элементом эпидемиологического надзора за управляемыми инфекциями в РФ [Герасимова А.Г. 2008, Цвиркун О.В. 2007, Симонова Е.Г. 2010]. Организация и проведение серологического мониторинга нормативно закреплены в методических указаниях (МУ 3.1.2943-11) и предполагают обследование индикаторных возрастных групп привитых лиц.

Во многих странах мира государственный серологический мониторинг не проводится в связи с обоснованными трудностями получения подлинных данных о предшествующей вакцинации лиц, включенных в исследование. Для оценки эффективности вакцинопрофилактики и популяционного иммунитета населения к управляемым инфекциям проводятся скрининговые исследования во всех возрастных группах без учета прививочного анамнеза обследованных лиц (по материалам банков образцов сывороток крови) [Семенов Т.А. 2011, Plans-Rubio P. 2013, Kafatos G. 2015].

В условиях наблюдаемого в последние годы (2011-2019 гг.) несоответствия между высоким уровнем охвата вакцинацией населения в декретированных возрастных группах и тенденцией к росту заболеваемости корью требуются обширные данные о состоянии популяционного иммунитета населения, позволяющие установить причины эпидемического неблагополучия в отношении кори, выявить группы риска по заболеваемости этой инфекцией и определить необходимые меры профилактики. Кроме того, значительную актуальность имеет разработка подхода к оценке охвата населения профилактическими прививками, дополняющего данные официальной статистики.

Степень разработанности темы. На базе ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора создан Национальный научно-методический центр по надзору за корью и краснухой, где научно обоснована и внедрена в практику система эпидемиологического надзора, позволившая значительно увеличить эффективность борьбы с этими заболеваниями [Тихонова Н.Т. 2003, Герасимова А.Г. 2008, Цвиркун О.В. 2015].

Большинство работ, посвященных проблеме роста заболеваемости корью на этапе ее элиминации, сосредоточено на вопросах, касающихся изучения закономерностей развития эпидемического процесса, а также анализа охвата населения профилактическими прививками по данным статистической отчетности. Указанный подход является недостаточным для выяснения причин осложнения эпидемиологической ситуации по кори и осуществления эффективного надзора за краснухой на этапе действия Программы ВОЗ по элиминации этих инфекций к 2020 г.

В настоящее время комплексная оценка состояния популяционного иммунитета населения РФ затруднена, т.к. работы по указанной тематике, как правило, ограничены отдельными группами. Актуальные работы, посвященные анализу коллективного иммунитета детского населения, единичны (в связи с очевидными трудностями, возникающими при взятии образцов сывороток крови у детей). В условиях дефицита достоверной информации о вакцинации взрослых и детей (в меньшей степени) целесообразность и прогностическая значимость исследования состояния популяционного иммунитета без учета прививочного анамнеза обследованных лиц является недостаточно изученной и аргументированной. Результаты диссертационного исследования позволят получить новые данные о серопревалентности в отношении кори и краснухи в условиях действия Программы ВОЗ по элиминации этих инфекций к 2020 г. Кроме того, с целью разрешения сложившихся противоречий будут дополнены и уточнены данные об охвате вакцинацией населения против кори в плановом порядке и в рамках противоэпидемических мероприятий на фоне нестабильной эпидемиологической ситуации по этой инфекции.

Цель диссертационной работы: изучить эпидемиологические особенности кори и краснухи на основе комплексной оценки проявлений эпидемических процессов, уровня серопревалентности и охвата различных групп населения вакцинацией против этих инфекций на этапе их элиминации.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Провести ретроспективный анализ заболеваемости корью и краснухой в Москве, изучить современные проявления эпидемических процессов в условиях действия Программы ВОЗ по элиминации этих инфекций к 2020 г.
2. Сопоставить данные об охвате декретированных возрастных групп населения профилактическими прививками (по данным статистической отчетности) и уровне заболеваемости корью и краснухой на этапе элиминации этих инфекций.
3. Разработать подход к оценке охвата населения профилактическими прививками с помощью создания электронной базы данных (ЭБД) актов и отчетов о санитарно-эпидемиологическом расследовании случаев кори; определить охват населения профилактическими прививками в сопоставлении со сведениями официальной статистики.
4. Оценить распределение случаев кори (подозрительных и подтвержденных) в разных административных округах Москвы, определить качество противоэпидемических мероприятий в очагах, а также перспективы использования ЭБД для совершенствования эпидемиологической диагностики.
5. Провести скрининговые серологические исследования среди детей и различных групп взрослых (условно здоровые лица, медицинские работники, военнослужащие, беременные и др.) для определения уровня серопревалентности к возбудителям кори и краснухи.
6. Оценить состояние популяционного иммунитета различных групп населения Москвы к вирусам кори и краснухи на этапе элиминации этих инфекций с помощью разработанных подходов и анализа данных сероэпидемиологических исследований

Научная новизна работы. На фоне устойчивой тенденции к росту заболеваемости корью в последнее десятилетие впервые был разработан и апробирован подход к комплексной оценке состояния популяционного иммунитета, позволяющий определить группы риска инфицирования в отношении вирусов кори и краснухи. Оценка популяционного иммунитета включала изучение проявлений эпидемического процесса этих инфекций на современном этапе; анализ охвата населения вакцинацией по данным официальной статистики и посредством создания ЭБД актов и отчетов о результатах расследования случаев кори; определение уровня серопревалентности в разных группах населения без учета прививочного анамнеза.

Выявлены особенности проявлений эпидемических процессов кори и краснухи на этапе действия Программы ВОЗ по их элиминации к 2020 г. Установлено, что тенденция к осложнению эпидемиологической ситуации по кори (рост заболеваемости в периоды с 2011 по 2014 г. и с 2017 по 2018 г.; наличие очагов вторичного распространения инфекции и увеличение среднего числа случаев в них (до 3,4 в 2018 г.), а также смещение структуры заболевших в сторону младших возрастных групп) не согласуется с данными официальной статистики о высоком охвате вакцинацией декретированных возрастных групп населения (более 95%).

Анализ серопревалентности к вирусу краснухи свидетельствует о высоком уровне популяционного иммунитета (доля серонегативных лиц $\leq 10\%$ во всех обследованных группах населения старше шести лет), что подтверждается соответствием современных проявлений этой инфекции критериям эпидемического благополучия, установленным ВОЗ.

При анализе серопревалентности к вирусу кори показано, что в условиях смещения структуры заболевших этой инфекцией в сторону молодых взрослых до 40 лет и детского

населения в аналогичных группах обследованных нами лиц выявлены наибольшие доли серонегативных, установлено наличие корреляционной связи ($\rho = 0,76$ при $p < 0,05$).

Показаны различия серопревалентности к вирусу кори в разных возрастных группах обследованных лиц без учета прививочного анамнеза. Во всех группах взрослых, родившихся после начала массовой вакцинации против кори (до 40 лет), доля серонегативных была больше, чем среди лиц, родившихся до введения вакцинопрофилактики. Так, в группе условно здоровых лиц указанный показатель составил 29,1% [95% ДИ 24,1-34,6] и 10,2% [95% ДИ 5,8-15,8] соответственно.

Показано, что доля серонегативных детей до 17 лет включительно была статистически достоверно ($p < 0,05$) больше, чем среди взрослых, и в 2016 г. составила 37,0% [95% ДИ 32,9-41,4] и 30,5% [95% ДИ 26,7-34,2], а в 2017 г. - 40,5% [95% ДИ 35,6-45,6] и 26,6% [95% ДИ 21,6-30,9] соответственно. При этом среди детей удельный вес серонегативных был наибольшим в группах до двух лет - 58,2% [95% ДИ 46,6-69,2], 3-6 лет - 36,5% [95% ДИ 22,0-42,2], 15-17 лет - 42,7% [95% ДИ 32,3-53,6]. Полученные данные подтвердились результатами государственного серологического мониторинга в индикаторных возрастных группах достоверно привитых детей (доля серонегативных варьировала от 11,2% до 26,4%).

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые предложен и апробирован подход к оценке охвата населения профилактическими прививками в плановом порядке и по эпидемическим показаниям при помощи создания ЭБД актов и отчетов о санитарно-эпидемиологическом расследовании случаев кори, дополняющий данные официальной статистики.

По результатам анализа ЭБД установлено, что охват вакцинацией возрастных групп населения не соответствовал данным официальной статистики и был меньше 95% (в группе 3-6 лет - 91,3% [95% ДИ 90,8-92,3], 7-14 лет - 91,0% [95% ДИ 90,3-91,6], 20-35 лет - 81,3% [95% ДИ 80,4-82,1]).

Впервые при помощи анализа ЭБД проведена оценка охвата вакцинацией населения по эпидемическим показаниям (который составил 25,9% [95% ДИ 23,6-28,4] среди детей и 40,0% [95% ДИ 39,0-41,1] - взрослых), а также частоты встречаемости отказов от ее проведения (от 42,3% [95% ДИ 39,9-44,7] в группе 20-35 лет до 69,8% [95% ДИ 64,0-74,9] среди детей до двух лет) в очагах кори, зарегистрированных в Москве за период с 2013 по 2015 гг.

Показано, что предложенные методы исследования серопревалентности среди разных групп населения без учета прививочного анамнеза, а также охвата населения вакцинацией при помощи создания ЭБД, позволяют расширить возможности эпидемиологического надзора за этой инфекцией.

Внедрение полученных результатов в практику. На основании полученных результатов диссертационного исследования совместно с Институтом вирусологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России и ГБУЗ «ГКИБ №1» Департамента здравоохранения г. Москвы подготовлены методические рекомендации «Корь: эпидемиологические особенности в период элиминации, современные возможности профилактики, диагностики и лечения. Значение серологического исследования популяционного иммунитета населения» (рекомендованы экспертным советом по науке Департамента здравоохранения г. Москвы №8 от 09.06.2020 г.).

Методические рекомендации «Корь: особенности организации сероэпидемиологического исследования популяционного иммунитета к вирусу кори в период элиминации» утверждены 01.11.2019 г. комиссией по интеллектуальной собственности ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Результаты диссертационного исследования используются при чтении курса лекций на кафедре инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО Первого Московского государственного

медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследований. Методология диссертационной работы построена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования, с учетом данных анализа научной литературы и актуальности выбранной темы. Для достижения цели и выполнения поставленных задач был разработан план организации и проведения диссертационного исследования с использованием эпидемиологических, серологических и статистических методов.

Полученные результаты проанализированы с помощью современных средств прикладной статистики, систематизированы и изложены в трех главах собственных исследований, а также сопоставлены с результатами работ других авторов по сходной тематике. На основе сформулированных выводов предложены практические рекомендации, показаны перспективы дальнейшей разработки темы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Современные проявления эпидемического процесса кори, включающие тенденцию к росту заболеваемости, не согласуются с данными официальной статистики о высоком охвате профилактическими прививками декретированных возрастных групп населения, что требует разработки дополнительных подходов к его оценке.
2. В разных возрастных группах обследованного населения серопревалентность к вирусу кори варьирует, что выражается в превалировании доли серонегативных среди детей (до 40,5% [95% ДИ 35,6-45,6]) по сравнению со взрослыми (до 26,6% [95% ДИ 21,6-30,9]), а также среди лиц до 40 лет (до 29,1% [95% ДИ 24,1-34,6]), родившихся после начала массовой вакцинации по сравнению с рожденными до введения вакцинопрофилактики (до 10,2% [95% ДИ 5,8-15,8]).
3. Наличие обширных контингентов серонегативных лиц среди детей, подростков и молодых взрослых до 40 лет в условиях смещения возрастной структуры заболевших в сторону более молодых групп населения является, прежде всего, следствием недостаточного охвата прививками, что требует совершенствования организации системы вакцинопрофилактики.
4. Основной причиной недостаточного охвата населения вакцинацией против кори в рамках противоэпидемических мероприятий является увеличивающееся за последние годы распространение отказов населения от ее проведения, доля которых достигла 69,8% [95% ДИ 64,0-74,9] в возрастной группе до двух лет.
5. Предложенный нами подход по оценке охвата населения профилактическими прививками при помощи создания ЭБД позволяет расширить возможности диагностического блока эпидемиологического надзора за корью, а также может быть ценным инструментом для планирования профилактических мероприятий.
6. Комплексная оценка популяционного иммунитета на основе ретроспективного анализа заболеваемости, охвата населения вакцинацией при помощи ЭБД, а также серопревалентности к вирусу кори в разных группах населения, позволила определить группы риска по заболеваемости корью, к которым относятся дети до шести лет, подростки и взрослые до 40 лет.

Степень достоверности и апробация полученных результатов. Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы обусловлена соответствием ее принципам доказательной медицины и обеспечена использованием современных подходов к проведению эпидемиологических и серологических исследований («Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней» под редакцией В.И. Покровского 1993; ГОСТ Р 53079.4-2008 «Национальные стандарты Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований»), а также методов и средств статистической обработки полученных результатов («Статистические методы в эпидемиологическом анализе» Петрухина М.И. 2003, «STATISTICA 6.0 Математическая

статистика с элементами теории вероятностей. Учебник» Халафян А.А. 2011, «Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов» Ланг Т.А. 2016).

При проведении серологического исследования использованы наборы реагентов для иммуноферментного количественного определения иммуноглобулинов класса G (IgG) к вирусам кори и краснухи в сыворотке крови, разрешенные к применению в медицинских целях на территории РФ. На основе результатов проведенного исследования с использованием 90 образцов сывороток крови установлено, что наборы реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» по диагностической чувствительности и специфичности были сопоставимы с аналогами зарубежного производства (Institut Virion\Serion GmbH (Германия)). В связи с этим для проведения дальнейших серологических исследований были использованы наборы отечественного производства. Согласно инструкциям по применению наборы реагентов «ВектоКорь-IgG» и «Векто-Рубелла-IgG» соответствуют требованиям ГОСТ Р 51352-2013 «Медицинские изделия для диагностики in vitro. Методы испытаний» и могут быть использованы в диагностических целях при проведении сероэпидемиологических исследований, а также для контроля вакцинации против возбудителей кори и краснухи.

Результаты проведенных исследований были представлены в виде докладов на следующих конференциях: II Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни- актуальные проблемы, лечение и профилактика» (25-26.05.2016 г.), XVI научно-практическая конференция «Внутрибольничные инфекции в медицинских организациях различного профиля, риски, профилактика, лечение осложнений» (04-05.04.2018 г.), IV Всероссийский конгресс лабораторной медицины (03-05.10.2018 г.), XVI научная конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (03-05.10.2018 г.), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (18-19.10.2018 г.), ежегодные Конгрессы с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (14-15.11.2017 г., 28-29.11.2019 г.), Всероссийская научно-практическая интернет-конференция с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (19-20.10.2020 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась 27.06.2019 г. на совместной научной конференции отдела эпидемиологии и отдела природноочаговых инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Протокол №20).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, формулировании выводов и подготовке методических рекомендаций. Автором в полном объеме проведены обзор и анализ отечественных и зарубежных научных публикаций по теме исследований, сбор и статистическая обработка данных, а также анализ, обобщение и обсуждение полученных результатов. Непосредственно автором проведены серологические исследования образцов сывороток крови на наличие специфических антител (IgG) к вирусам кори и краснухи от представителей различных групп населения. Совместно с группой эпидемиологической кибернетики осуществлен сбор документов о мероприятиях в очагах кори для формирования ЭБД с последующим обобщением, анализом и статистической обработкой данных об охвате населения профилактическими прививками.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.02.02- эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2 и 5 паспорта специальности «Эпидемиология».

Публикации. Основные результаты работы полностью отражены в печати. По материалам выполненных исследований опубликовано 26 научных работ, в том числе 10 статей в изданиях, которые рекомендованы ВАК Министерства образования и науки РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 160 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, практические рекомендации, выводы. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 31 рисунком. Список использованной литературы содержит 215 источников, из них 135 отечественных и 80 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

Научная методология и методы диссертационного исследования основываются на комплексном подходе к изучению состояния популяционного иммунитета к управляемым инфекциям, включающем оценку проявлений эпидемических процессов кори и краснухи, охвата населения профилактическими прививками, распространенности антител IgG к возбудителям этих инфекций среди отдельных групп населения.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в лаборатории неспецифической профилактики инфекционных заболеваний при поддержке Государственного задания МЗ РФ по теме: «Разработка подходов к функционированию банка сывороток крови при осуществлении сероэпидемиологического мониторинга».

I Эпидемиологический метод исследования

Для оценки современной эпидемиологической ситуации по кори и краснухе проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости в Москве и Российской Федерации с применением комплекса методических подходов, изложенных в научной литературе [Черкасский Б.Л. 2001]. Материалом для проведения анализа послужили ежегодно публикуемые ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора информационные сборники статистических и аналитических материалов за период с 1990 по 2018 гг.: «Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации», «Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации», «Иммунизация населения Российской Федерации против инфекционных заболеваний», Государственные доклады о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве и Российской Федерации за период с 2010 по 2018 гг., а также формы статистической отчетности за период с 2012 по 2018 гг.: Форма 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (годовая, по Москве), Форма 6 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (годовая, по Москве).

С использованием указанных материалов изучены основные проявления эпидемических процессов кори (за период с 2001 по 2019 гг.) и краснухи (за период с 1992 по 2019 гг.) в Москве, включавшие следующие характеристики: динамика заболеваемости, возрастная структура заболевших, распределение среди них лиц с разным прививочным анамнезом, а также численность местных и завозных случаев, сезонность, очаговость, охват профилактическими прививками декретированных возрастных групп населения. Индекс эффективности вакцинации против кори рассчитывался как отношение показателей заболеваемости не привитого и привитого населения.

Предложен подход по оценке охвата населения Москвы профилактическими прививками против кори в плановом порядке и по эпидемическим показаниям при помощи создания электронной базы данных (ЭБД) о результатах расследования случаев этой инфекции. Для создания ЭБД были собраны акты санитарно-эпидемиологического расследования случаев заболеваний корью, а также отчеты ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора о мероприятиях в очагах кори за период с 2013 по 2015 гг. в объеме 900

документов. На основе результатов анализа ЭБД и ранжирования административных округов по распределению в них случаев кори и численности населения была организована работа по формированию коллекции образцов сывороток крови.

II Серологический метод исследования

Создание лабораторной коллекции образцов сыворотки крови для проведения сероэпидемиологических исследований одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Протокол № 2 от 4 февраля 2016 г.).

На наличие антител (IgG) к вирусам кори и краснухи методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием отечественных наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» исследовано 6 655 образцов сыворотки крови от условно здорового взрослого населения ($n= 2\ 558$) и представителей различных категорий (медицинские работники ($n= 377$), беременные ($n= 580$), трудовые мигранты ($n= 1090$), военнослужащие ($n= 534$), пациенты многопрофильных стационаров ($n= 193$), условно здоровые дети ($n = 953$), пары мать-новорожденный ($n= 370$)) собранных за период с 2009 по 2017 гг. Положительными считали образцы сывороток крови, в которых антитела (IgG) к вирусу кори определялись на уровне 0,18 МЕ/мл и выше, а к вирусу краснухи - 10 МЕ/мл и выше.

Организация работы по формированию лабораторной коллекции образцов сывороток крови проводилась на основании договоров о научном сотрудничестве с пятью лечебно-профилактическими организациями (ЛПО), расположенными в разных административных округах Москвы. В указанных организациях при амбулаторном посещении (за исключением группы пациентов многопрофильных стационаров), а также в рамках диспансерного наблюдения производился непосредственный отбор биоматериала от пациентов. При этом личная информация участвовавших в исследовании лиц была закодирована по месту отбора биоматериала в ЛПО, доступ к ней со стороны исследователей был исключен.

Среди обследованных за период с 2011 по 2017 гг. групп условно здоровых лиц распределение мужчин и женщин было равнозначным (статистически значимые различия отсутствовали ($p < 0,05$)), а возрастная структура соответствовала распределению лиц разного возраста населения среди населения Москвы (по данным официальной статистической отчетности).

III Статистический метод исследования

При проведении анализа результатов серологического исследования частоты исследуемых признаков были охарактеризованы стандартными методами описательной статистики при помощи ППП Microsoft Excel и STATISTICA 12.0 (StatSoft, США). При использовании критерия Шапиро-Уилка (SW-W) установлено, что распределение лиц с разным уровнем антител к вирусам кори и краснухи среди серопозитивных не соответствовало «нормальному» закону (распределению Гаусса) (при $p < 0,001$), в связи с чем средние значения (m) были оценены с учетом 95 % доверительного интервала [95 %ДИ] (по методу Клоппера–Пирсона (точный метод), а также медианы (Me) и ее нижнего LQ (25%) и верхнего UQ (75%) квартилей. Для проведения корреляционного анализа использован критерий Спирмена (ρ).

Для оценки прочих характеристик были использованы следующие параметры: среднее значение (m) и 95 % доверительный интервал [95 %ДИ]; максимальное (Max) и минимальное значения (Min); дисперсия (δ); среднеквадратическое отклонение (SD). Для оценки достоверности различий в группах обследованных лиц использовался t-тест (критерий Стьюдента) и χ^2 с чувствительностью $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности проявлений эпидемических процессов кори и краснухи на этапе действия Программы ВОЗ по элиминации этих инфекций к 2020 г.

Проявления эпидемического процесса краснухи за период с 2009 по 2018 гг. свидетельствуют о наличии достаточного для прекращения распространения инфекции уровня популяционного иммунитета, что подтверждается достижением всех, предусмотренных ВОЗ, критериев, необходимых для элиминации этого заболевания. К числу таких критериев можно отнести увеличение доли взрослых лиц в структуре заболевших, отсутствие очаговой заболеваемости и сезонности. Кроме того, уровень заболеваемости, необходимый для элиминации краснухи согласно рекомендациям ВОЗ (менее одного случая на миллион населения), был достигнут в 2013 г. Показано, что достижение эпидемического благополучия по краснухе обеспечивалось ежегодным увеличением охвата профилактическими прививками (более 95% с 2007 г.) детского населения (в возрасте 12 месяцев и шесть лет), а также вакцинацией девушек в возрасте 18-25 лет (с охватом более 95% с 2010 г.).

В отношении кори получены иные результаты. После снижения заболеваемости до спорадического уровня в 2008-2009 гг. уже в 2011 г. в России (в том числе и в Москве), вслед за европейскими государствами, начался ее рост с максимальными показателями в 2014 г. (4,5‰) и 2018 г. (7,4‰), что соответствовало значениям 2001 г. (4,5‰) и 2003 г. (5,6‰) (Рисунок 1).

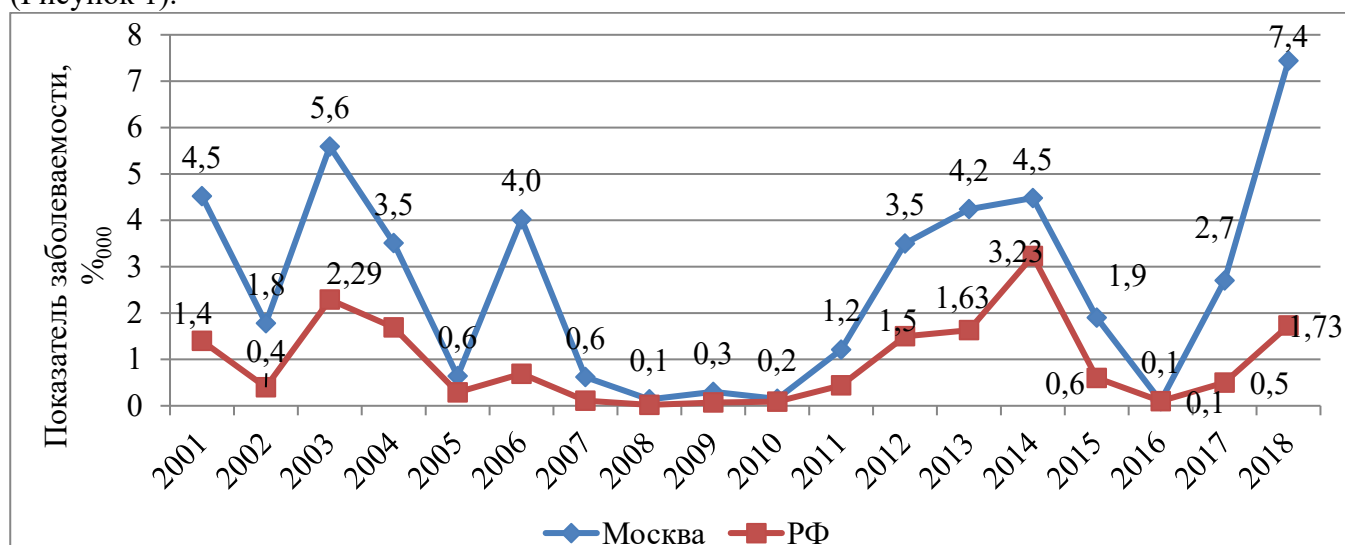


Рисунок 1 - Динамика заболеваемости корью в Москве и в России

В период с 2014 по 2017 г. эпидемический процесс кори имел прерывистый характер. С марта 2017 г. в течение последних 28 месяцев (с учетом данных за шесть месяцев 2019 г.) наблюдалось отсутствие прерывания регистрации случаев кори.

Среднегодовое значение за период с 2001 по 2018 гг. заболеваемости корью в Москве была в 2,6 раза выше, чем по РФ, и составила 3,1‰. Причиной этого являются социальные и экономические особенности столицы, как одного из крупнейших мегаполисов Европы.

За период с 2011 г. по 2014 г. средний темп прироста заболеваемости составил $T = 72,0\%$, в 2018 г. по сравнению с 2017 г. относительный прирост (ОП) составил 46,7%. Пиковое значение заболеваемости за период с 2016 по 2018 гг. по сравнению с аналогичным значением за период с 2010 по 2014 гг. увеличилось на 66%.

При анализе структуры очаговой заболеваемости в Москве (за период с 2011 по 2018 гг.) выявлено увеличение численности очагов с распространением и среднего числа пострадавших в

них (до 3,4 случаев в 2018 г.), что является признаком наличия восприимчивых к возбудителю среди лиц контактных с больным корью. Заболеваемость во многом определялась распространением инфекции среди не привитых по религиозным убеждениям, цыган, а также пациентов крупных стационаров различного профиля. Вовлечение медицинских работников и увеличение среднего числа пострадавших в очагах в ЛПО Москвы в 2017 и 2018 гг. в пределах от 6,4 до 8 случаев соответственно свидетельствовало о возможности снижения коллективного иммунитета указанных групп населения.

О вероятной недостоверности статистических данных об охвате вакцинацией медицинских работников как декретированной группы населения, свидетельствует наличие сведений о предшествующем введении вакцины заболевшим корью лицам. Так, если в 2014 г. из 20 заболевших корью медицинских работников 17 были не привиты или не имели сведений о вакцинации против нее, то в 2018 г. из 23 заболевших 17 имели документы, подтверждающие факт проведения вакцинации. В этих условиях серологическое обследование медицинских работников становится единственным инструментом получения более достоверных данных о существующих рисках распространения кори, связанных, в том числе, с недостаточным охватом вакцинацией.

Установлено, что в последние годы возрастная структура заболевших корью лиц среди населения Москвы изменилась. Так, если до 2011 г. наблюдалось «повзросление» этой инфекции, то в период с 2012 по 2018 гг. в структуре заболевших преобладали дети и молодые взрослые до 35 лет (в 2018 г. показатель заболеваемости детей до 17 лет составил 23,2‰ и был в 5,1 раз больше, чем среди взрослых старше 18 лет - 4,5‰). В 2017 г., на фоне роста заболеваемости корью населения, среди заболевших была зарегистрирована максимальная доля детей до 17 лет (66,4%). При этом в структуре детской заболеваемости преобладали дети до шести лет (71,7%).

По данным форм статистической отчетности установлено, что увеличение охвата вакцинацией декретированных групп детского и взрослого населения наблюдалось и в периоды роста заболеваемости корью (с 2011 по 2014 гг., а затем с 2016 по 2018 гг.). Так, если в 2011 г. доля вакцинированных детей в возрасте 12 месяцев и 6-ти лет составляла 97,6% и 97,7% соответственно, а охват взрослых (18-35 лет) ревакцинацией - 94,3%, то к 2018 г. (на фоне максимального с 2000 г. уровня заболеваемости) указанный показатель среди детского и взрослого населения составил 98,0% и 96,8% соответственно. Кроме того, в 2018 г. на фоне нестабильной эпидемической ситуации план по проведению прививок против кори был значительно превышен (на 150,6%) за счет дополнительной вакцинации населения по эпидемическим показаниям. Охват вакцинацией против кори и краснухи декретированных группах населения (взрослых и детей) в разных административных округах Москвы не имел статистически значимых различий ($p < 0,05$) и с 2010 г. был больше 95%.

При анализе привитости всего населения Москвы (по данным формы 6 статистического наблюдения) установлено, что за период с 2012 по 2018 гг. дети до 17 лет были охвачены вакцинацией против кори в 93,4% случаев, взрослые в возрасте 18-35 лет - в 98,9%. Охват вакцинацией против кори и краснухи не имел статистически значимых различий в группе детей до 17 лет. В группе 18-35 лет, в среднем, указанный показатель в отношении краснухи составил 71,9%, что значительно ниже, чем в отношении кори (98,9%). При этом корью заболевали в основном не привитые лица. Индекс эффективности вакцинации против кори колебался от 9,3 в 2013 г. до 155,8 в 2018 г. По имеющимся данным среди заболевших корью взрослых в Москве в 2012 г. более 60% лиц не имели сведений о вакцинации, к 2018 г. доля их возросла до 89,6%. Среди заболевших детей в 2012 г. преобладали дети с медицинскими отводами - 59,2%, а также с отказами родителей от проведения вакцинации (40,8%). К 2019 г. первое место в структуре причин отсутствия вакцинации у детей заняли отказы родителей (55,3%).

Различия проявлений эпидемических процессов кори и краснухи связаны со следующими особенностями этих инфекций. Во-первых, вакцинопрофилактика краснухи началась значительно позже (с 2000 г.), чем кори (1967 г.), в связи с чем, большинство взрослых в

настоящее время имеют постинфекционный иммунитет (более выраженный и стойкий по сравнению с поствакцинальным). Во-вторых, для ограничения (прекращения) распространения краснухи требуется достижение более низкого уровня популяционного иммунитета, чем кори, что связано с разным контактным числом (R_0) в пределах 12- 18 и 7- 8 для этих инфекций соответственно. Так, с учетом контактного числа формальным методом ($I_c = (1 - 1/R_0) * 100\%$) рассчитано, что для ограничения их распространения среди населения необходимо наличие доли иммунных лиц (I_c) к вирусу кори в пределах 92-95%, краснухи - 86-87% [Marin M. 2006, Holme P. 2015, Thompson K.M. 2016, Guerra F. 2017]. При этом волны роста заболеваемости корью обусловлены накоплением некоторой доли не иммунных лиц, обеспечивающим распространение инфекции среди населения.

Таким образом, по результатам анализа проявлений эпидемического процесса кори выявлены признаки недостаточного для предотвращения распространения инфекции уровня популяционного иммунитета среди детей и молодых взрослых. Несоответствие проявлений эпидемического процесса кори, как объективных критериев эпидемического неблагополучия, данным официальной статистики о нарастающей доле привитых против нее лиц в декретированных возрастных группах, ставит под сомнение достоверность информации о высоком охвате населения профилактическими прививками и диктует необходимость разработки дополнительных подходов к его оценке.

Оценка охвата населения Москвы вакцинацией против кори при помощи создания электронной базы данных расследования случаев этой инфекции

Согласно официальным регламентам эпидемиологического надзора, каждый случай кори подлежит обязательному расследованию с последующим проведением противоэпидемических мероприятий в очаге, включающих изоляцию больного и установление медицинского наблюдения за контактными с ним лицами. Кроме того, по эпидемическим показаниям предусмотрено введение вакцины или противокорьевого иммуноглобулина (при наличии противопоказаний к вакцинации) всем не привитым, однократно привитым и лицам с неизвестным прививочным анамнезом из числа контактных без ограничения возраста. Определение необходимого объема экстренной профилактики основывается на данных о прививочном и инфекционном анамнезе всех контактных лиц, обобщение которых с учетом проведенных противоэпидемических мероприятий позволяет оценить фактическую защищенность населения в отношении этой инфекции.

В рамках диссертационной работы предложен подход по оценке охвата населения профилактическими прививками населения в плановом порядке и по эпидемическим показаниям при помощи формирования и анализа ЭБД о результатах эпидемиологического расследования случаев кори, зарегистрированных на территории всех административных округов Москвы. Для решения поставленных задач исследования, были собраны акты по санитарно-эпидемическому расследованию случаев заболевания корью и отчеты о мероприятиях в очаге кори ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора по Москве за период с 2013 по 2015 гг. Собранные материалы на бумажных носителях были предварительно обработаны и обобщены при помощи ППП Microsoft Excel. Полученный после обработки более чем 900 документов информационный массив был преобразован в ЭБД с целью их накопления, хранения, систематизации и анализа. При этом очагом инфекции считали место жительства или место работы (учебы) заболевшего корью лица.

При анализе первичных документов установлены некоторые недостатки в их оформлении, а именно: свободная форма заполнения, отсутствие в ряде случаев принципиально важной информации (прививочный анамнез заболевшего корью, даты и результата его серологического обследования на наличие противокоревых иммуноглобулинов IgG и т.д., что значительно снижает качество эпидемиологической диагностики. В этой связи нами предложено

алгоритмизировать эпидемиологическое обследование эпидемического очага кори, дополнив акт таблицей (Таблица 1), что значительно облегчает сбор и последующий анализ исходной информации, позволяет получить больший объем эпидемиологически значимых данных.

Таблица 1 - Пример обобщения и систематизации данных актов расследования случаев кори

№	Поля для заполнения	Содержание
1.	Эпидемиологический номер случая	
2.	Адрес проживания заболевшего корью лица	
3.	Адрес места работы заболевшего корью лица	
4.	Дата появления первых симптомов заболевания	
5.	Дата появления сыпи	
6.	Дата обращения за медицинской помощью	
7.	Дата госпитализации, наименование ЛПО	
8.	Информация о посещаемых организованных коллективах (наименование, адрес, дата последнего посещения)	
9.	Прививочный анамнез (дата, серия, номер вакцины или дата оформления отказа/отвода от вакцинации)	
10.	Дата и место взятия материала для серологического обследования на наличие противокоревых антител IgM	
11.	Результат серологического обследования на наличие противокоревых IgM	
12.	Информация о случаях кори, зарегистрированных по адресу проживания (работы) больного корью в течение 21 дня до его выявления (ФИО, эпид. номер).	

Возрастная структура заболевших корью в период с 2013 по 2015 гг. по данным ЭБД соответствовала данным, полученным при анализе форм статистической отчетности. Так, установлено, что корью чаще болели дети до 18 лет. При этом наибольший удельный вес среди детей с окончательным диагнозом «корь» имели лица в возрасте 3-6 (32,4%) и 7-14 лет (25,0%).

Анализ ЭБД подтвердил высокую эпидемиологическую эффективность коревой вакцины. Коэффициент защищенности (E) составил 86%. Среди лиц, заболевших корью, в среднем только 12,3% имели сведения о вакцинации против нее (с указанием серии вакцины и даты ее введения), что соответствовало данным официальной статистики (от 22,6% в 2014 г. до 10,6% в 2018 г.) (статистически значимые различия отсутствовали при $p < 0,05$). Таким образом, доля лиц, не привитых и с неизвестным прививочным анамнезом среди заболевших корью составила 87,7%.

Результаты ранжирования административных округов Москвы в соответствии с численностью населения и распределением в них случаев кори (подозрительных и подтвержденных), согласно ЭБД, легли в основу организации работы по серологическому исследованию распространенности специфических к вирусу кори антител IgG. Показано, что на территориальное распределение случаев кори численность населения АО влияла слабо (корреляционная связь была слабой $\rho = -0,25$ при $p < 0,05$). В 77,3% случаев заболеваемость корью определялась единичными случаями без распространения, при этом источник возбудителя инфекции чаще всего оставался неизвестным.

Охват вакцинацией населения, по данным ЭБД в период с 2013 по 2015 гг. варьировал в небольших пределах, при этом статистически значимых различий разных лет выявлено не было ($p > 0,05$). Указанный показатель был наименьшим в возрастных группах детей до двух лет (55,9% [95% ДИ 52,2- 59,5]) и взрослых 36 и старше лет (51,0% [95% ДИ 50,2- 51,8]), что соответствовало данным, полученным при анализе форм статистического наблюдения (в группе 36-59 лет указанный показатель составил 45,3%) (Рисунок 2). Охват профилактической

вакцинацией детей в возрасте 3-6 лет и 7-14 лет увеличился по сравнению с предыдущей возрастной группой (до двух лет) и составил 91,3% [95% ДИ 90,8- 92,3] и 91,0% [95% ДИ 90,3- 91,6] соответственно, а в группах 15-17 лет и 18-19 лет был больше 95%.



Рисунок 2 – Изменение показателя заболеваемости корью в возрастных группах с разным охватом вакцинацией

Полученные данные соответствовали структуре заболеваемости корью в 2017-2018 гг. Так, максимальный среди детей показатель заболеваемости (62,0 ‰ в 2018 г.), регистрировался в группе до двух лет и снизился в группах 3-6 лет и 7-14 лет до 34,6 ‰ и 13,8 ‰ соответственно. При высоком охвате вакцинацией среди подростков 15-17 лет и молодых взрослых 18-19 лет, в аналогичных группах населения Москвы регистрировался наибольший по сравнению с прочими темп роста заболеваемости в 2018 г. (по сравнению с 2017 г.). Наиболее вероятным, на наш взгляд, объяснением этого являются недостатки в проведении вакцинации, которые были распространены в России в 1999-2006 гг. (несоблюдение условий «холодовой цепи», отсутствие стабилизационных компонентов в вакцине ЖКВ, нестандартность серий вакцины и т.д.), а также частичная утрата постпрививочного иммунитета [Русакова Е.В. 1993, 2013, Лавров В. 2007, Костинов М.П. 2016]. Для более детального изучения данной проблемы необходимо исследование серопревалентности к вирусу кори.

Взрослые в возрасте до 35 лет являются декретированной группой, и охват их вакцинацией по рекомендациям ВОЗ должен быть не менее 90%. По данным анализа ЭБД охват вакцинацией населения Москвы не соответствовал указанному критерию и составил в возрастных группах 20-29 лет - 81,3%, 30-35 лет - 70,2%, 36 лет старше - 51,0%. Однако, необходимо учитывать, что в соответствии с историей внедрения вакцинопрофилактики кори, очевидно, что среди лиц старше 35 лет увеличивалась частота встречаемости переболевших корью ранее, вследствие чего охват вакцинацией оказывал меньшее влияние на формирование популяционного иммунитета.

При помощи анализа ЭБД о результатах расследования случаев кори был оценен объем противозидемической работы в очагах этой инфекции. Установлено, что в 2015 г. по сравнению с 2013-2014 гг. прививочная работа в очагах усилилась, так как доля привитых по эпидемическим показаниям увеличилась почти во всех возрастных группах (Рисунок 3). Наиболее активно прививались взрослые в возрасте 20-35 лет (охват вакцинацией в 2015 г. составил 57,7% [95%ДИ

55,3-60,1]). Доля вакцинированных по эпидемическим показаниям детей до 17 лет включительно составила 25,9% [95%ДИ 23,6-28,4], при этом в самой младшей возрастной группе (до двух лет)- только 10,8% [95%ДИ 7,6- 14,7].

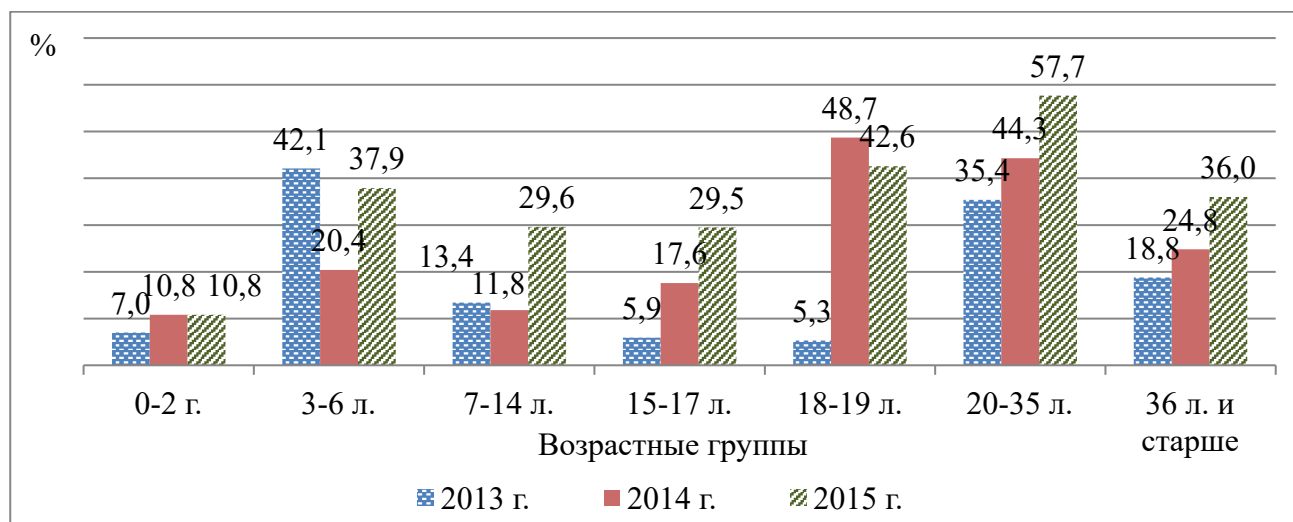


Рисунок 3 – Охват вакцинацией по эпидемическим показаниям в очагах кори в разных возрастных группах населения в период с 2013 по 2015 гг.

Доля детей данной возрастной группы, которым был введен противокоревой иммуноглобулин, варьировала в пределах от 12,2% в 2013 г. до 19,4% в 2015 г. Указанный препарат вводился с разной частотой во всех возрастных группах детей (в группе 15-17 лет только в 2015 г.). Обращает на себя внимание значительная распространенность отказов от введения вакцины и противокоревого иммуноглобулина, доля которых в 2015 г. варьировала от 69,8% [95% ДИ 63,9- 74,2] в возрастной группе до двух лет до 42,3% [95% ДИ 39,9- 44,7] в группе 20-35 лет (Рисунок 4). При этом случаи медицинских отводов от введения вакцины по эпидемиологическим показаниям встречались в единичных случаях.

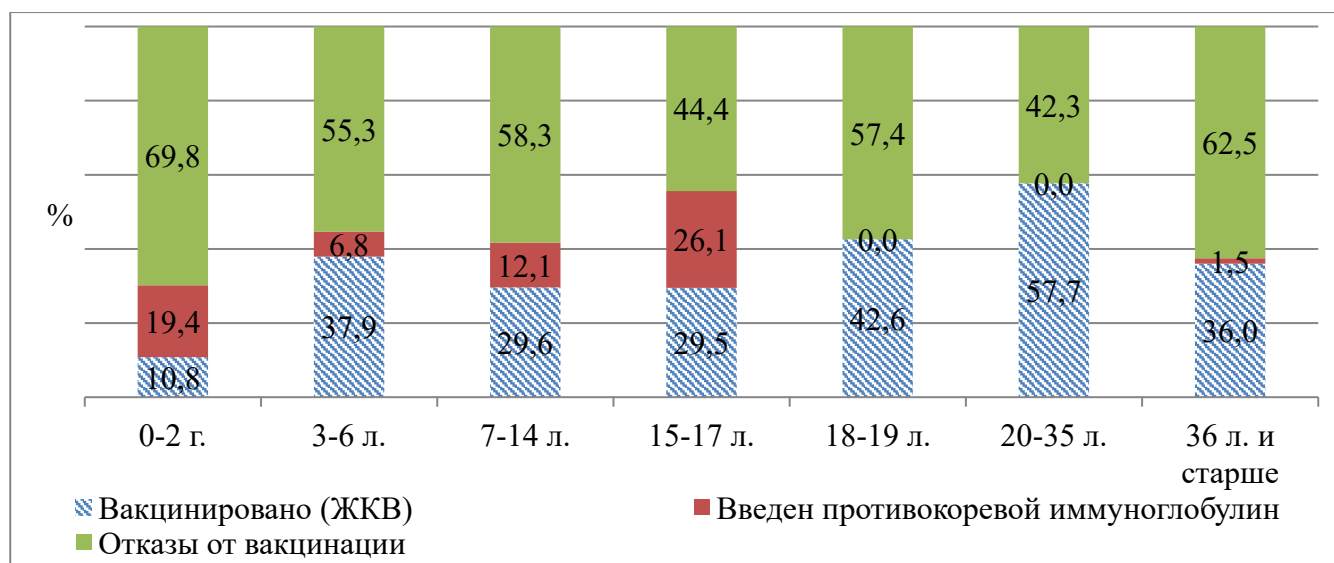


Рисунок 4 – Результаты проведения иммунопрофилактики в очагах кори в 2015 г.

Таким образом, в 2015 г. в среднем только 25,9 % [95%ДИ 23,6-28,4] детей и 40,0% [95%ДИ 39,0- 41,1] взрослых, нуждающихся в вакцинации, привились в очагах кори при угрозе

инфицирования. Можно предположить, что эти же люди отказались и от проведения плановой вакцинации. Представленные данные убедительно показывают, что снижение охвата вакцинацией детей и молодых взрослых является следствием распространения отказов от вакцинации. В таких условиях чрезвычайно актуальна разъяснительная и санитарно-просветительская работа с населением по вопросам необходимости и безопасности вакцинации.

Нами проанализированы сроки начала проведения экстренной вакцинации в очагах кори. Установлено, что в среднем указанный период составил 4,5 дня от момента появления сыпи у больного корью, и 3,4 дня от момента его обращения за медицинской помощью. При этом максимальный период до начала проведения экстренной вакцинопрофилактики варьировал в широких пределах (до 22 и 12 дней соответственно).

Доли очагов, в которых экстренная вакцинация была проведена позднее семи дней от момента появления сыпи у больного и от момента его обращения за медицинской помощью составила 8,8% и 10,7% соответственно. Таким образом, в среднем в 10,0% [95%ДИ 8,3-12,1] очагов кори сохранялись условия для распространения инфекции в связи с поздним началом проведения экстренной вакцинации контактных лиц. По причине отсутствия некоторых данных в документах, послуживших исходным материалом для формирования ЭБД, проследить реализацию указанного риска не представлялось возможным. Однако в целях совершенствования оценки охвата вакцинацией населения в отношении кори при помощи предложенного нами подхода и дополнения таблицей (Таблица 1) акта расследования случая кори указанная возможность может быть успешно реализована.

Таким образом, анализ данных о результатах расследования случаев кори посредством формирования ЭБД позволяет расширить возможности диагностического блока эпидемиологического надзора за корью. Оценка объема проведенных в очагах кори противоэпидемических мероприятий может быть ценным инструментом управления эпидемическим процессом кори.

Актуальным направлением наших исследований и использования ЭБД является создание информационного массива реляционной базы данных под управлением Системы Управления Баз Данных MySQL, с последующей визуализацией на электронных картах с помощью ГИС-технологий. Такой метод позволяет провести территориально-временной анализ эпидемической ситуации по кори, для чего с использованием специального программного обеспечения было произведено геокодирование адресов и добавление их долготы и широты в ЭБД. С использованием «API Яндекс-карты» получены отображения карт, с нанесенными на них геометками, содержащими дату возникновения соответствующего случая заболевания. Визуализация с помощью ГИС-технологий делает возможным, выбрав временной отрезок, вывести на электронные карты все случаи заболевания корью за этот период, с учетом момента их возникновения. Это позволяет увидеть вспышку и распространение заболевания в конкретный период времени на определенной территории, что позволит определить и обосновать стратегию планирования, реагирования и смягчения ущерба, тем самым существенно расширит возможности эпидемиологической диагностики.

Анализ серопревалентности к вирусам кори и краснухи среди различных групп населения

В условиях несоответствия данных официальной статистической отчетности об охвате населения профилактическими прививками результатам анализа ЭБД и проявлений эпидемического процесса кори, выявленного при проведении диссертационных исследований, значительный интерес представляет оценка серопревалентности к вирусу кори среди детей и взрослых разных возрастных групп.

Для проведения серологического исследования в рамках диссертационной работы были изучены и сопоставлены основные характеристики доступных в продаже и разрешенных к

использованию в научных целях на территории РФ наборов реагентов отечественного и зарубежного производства. По результатам анализа полученных данных установлено, что диагностическая чувствительность наборов реагентов производства ЗАО Вектор-Бест, в сравнении с аналогичными продуктами производства Institut Virion\Serion GmbH, составила 95,7% в отношении кори и 98,5% в отношении краснухи, специфичность- 96,8% и 94,4% соответственно. Таким образом, полученные нами результаты с учетом данных других исследователей [Олейник О.В. и соавт. 2010] свидетельствуют о качестве наборов реагентов производства ЗАО Вектор-Бест сопоставимом с аналогом зарубежного производства (Institut Virion\Serion GmbH), в связи с чем, для проведения дальнейших исследований были использованы наборы отечественного производства.

По результатам исследования установлено, что распространённость специфических к вирусам кори и краснухи антител IgG варьировала в зависимости от возраста обследованных лиц. При обследовании 185 пар «новорожденный ребенок и его мать» было установлено, что порядка 30,3% [95%ДИ 23,8-37,4] женщин, которые по возрасту должны были быть полноценно привиты против управляемых инфекций в детстве, а также 27,0% [95%ДИ 20,8-34,0] новорожденных детей были серонегативными в отношении кори. При этом показано, что для ребенка увеличивается риск отсутствия (низкого уровня) антител IgG к вирусу кори в случае наличия поствакцинального иммунитета у его матери. В этой связи, данные о преобладании доли лиц с поствакцинальным иммунитетом над лицами с постинфекционным иммунитетом среди беременных, позволяют допустить снижение уровня антител (IgG) к вирусу кори и у детей до года.

При анализе результатов, полученных в разных возрастных группах детей старше года, было установлено, что по мере увеличения возраста обследованных, доля серонегативных к вирусу краснухи среди них снижалась и была меньше 7% в возрастной группе старше шести лет. В отношении кори доля серонегативных во всех возрастных группах детей была больше 30% (Таблица 2). Доля серонегативных среди детей до 17 лет включительно была статистически достоверно больше (в 2016 г. 37,0% [95% ДИ 32,9- 41,4], в 2017 г.- 40,5% [95% ДИ 35,6-45,6]), чем среди взрослых (18 лет и старше) (30,5% [95% ДИ 26,7-34,2] и 26,6% [95% ДИ 21,6-30,9] соответственно).

Таблица 2 – Долевое распределение серонегативных к вирусу кори среди обследованных детей и заболеваемость этой инфекцией среди населения Москвы в аналогичных возрастных группах

№	Возрастные группы, лет	2016		2017		2018		Темп роста заболеваемости в 2017- 2018 гг., раз
		D	P	D	P	D	P	
1.	0-2	33,2	0,7	58,2	44,5	-	62,0	1,4
2.	3-6	41,7	0,8	36,5	12,2	-	34,6	2,8
3.	7-14	36,2	0	34,8	3,8	-	13,8	3,6
4.	15-17	45,0	0	42,7	1,5	-	10,0	6,7

Примечание - D- доля серонегативных, %; P- показатель заболеваемости в Москве, ‰

При этом распределение серонегативных лиц в разных возрастных группах детского населения в 2017 г., было аналогичным установленному в 2016 г. (статистически значимых различий не выявлено при $p > 0,05$), за исключением группы до двух лет, где произошло увеличение их доли от 33,2% до 58,2%. Наибольший удельный вес серонегативных был выявлен в группах до двух лет - 58,2% [95% ДИ 46,6- 69,2], 3-6 лет- 36,5% [95% ДИ 22,0-42,2], 15-17 лет (42,7% [95% ДИ 32,3- 53,6]). Полученные результаты согласуются с данными о регистрируемой заболеваемости населения Москвы в аналогичных возрастных группах. Темп роста

заболеваемости в 2018 г. по сравнению с 2017 г. увеличивался с возрастом детей от 1,4 раз в самой младшей возрастной группе (до двух лет) до 6,7 раз в самой старшей (15-17 лет).

Высокая заболеваемость детей до двух лет свидетельствует о большей распространенности среди них восприимчивых к кори лиц по сравнению с прочими возрастными группами. При этом показатель заболеваемости среди подростков 15-17 лет был минимальным, а по данным серологического исследования доля серонегативных в аналогичной возрастной группе была больше, чем в группах 3-6 и 7-14 лет. На наш взгляд объяснением таких результатов является наименьшая, по сравнению с другими возрастными группами, численность детей в возрасте 15-17 лет среди населения Москвы. Кроме того, как было показано по результатам анализа проявлений эпидемического процесса кори, высокая заболеваемость детей дошкольного возраста была связана, в том числе, с возникновением крупных очагов в стационарах города, тогда как подростки болели преимущественно в очагах по месту жительства.

Среди обследованных серопозитивных детей наибольшую долю (до 51,1% [95% ДИ 40,5-61,5] в группе 7-14 лет) имели лица с низким уровнем антител (до 1,5 МЕ/мл) во всех возрастных группах. Лица со средним уровнем антител встречались значительно реже (до 11,3% [95% ДИ 6,2- 18,6] в группе 3-6 лет), с высоким- в единичных случаях (до 5,2% [95% ДИ 1,9- 11,0] в группе 3-6 лет). При этом средний уровень антител IgG к вирусу кори в возрастных группах детей варьировал в пределах от 0,42 МЕ/мл (0,3-1,2) в группе 7-14 лет (2017 г.) до 0,8 МЕ/мл (0,5-1,7) в группе 3-6 лет (2016 г.). Статистически значимой корреляционной связи между уровнем антител в сыворотке крови серопозитивных детей и их возрастом выявлено не было ($p < 0,1$ при $p < 0,05$).

По результатам исследования доля серонегативных среди условно здоровых лиц без учета прививочного анамнеза в 2016-2017 гг. была в 2,2 раза больше, чем по данным серологического мониторинга (МУ 3.1.2943-11) среди достоверно привитых лиц индикаторных возрастных групп. Максимальная доля серонегативных лиц в 2016 и 2017 гг. выявлена среди привитых детей в возрасте 9-10 лет (16,8% и 24,0%) и подростков 16-17 лет (26,4% и 21,3% соответственно) (группа до двух лет не была обследована). Критерий эпидемического благополучия (7% серонегативных среди привитых) во всех группах детей не был достигнут, а в группе 16-17 лет превышен почти в три раза.

Таким образом, полученные результаты анализа проявлений эпидемических процессов кори и краснухи о преимущественной заболеваемости корью детей младших возрастных групп и отсутствии случаев краснухи, а также ЭБД о недостаточности охвата детей до семи лет вакцинацией против кори согласуются с данными серологического исследования, выявившего значительные доли серонегативных лиц в аналогичных группах.

Учитывая историю становления вакцинопрофилактики кори в России, важное значение имеет распределение серонегативных к ее возбудителю в возрастных группах старше и моложе сорока лет. Коллективный иммунитет в отношении вируса кори среди лиц до 40 лет формировался, в основном, под действием вакцинации. Представители более старшей возрастной группы родились до начала вакцинопрофилактики кори, а также в период однократного режима введения вакцины согласно действующему на тот момент Национальному календарю профилактических прививок, следовательно, среди них наиболее часто встречались лица с постинфекционным иммунитетом, более выраженным и стойким по сравнению с поствакцинальным. Указанное предположение подтвердилось фактическими результатами исследования (Рисунок 5). В представленных возрастных группах до 40 лет и старше этого возраста были выявлены статистически значимые различия долевого распределения серонегативных лиц (в 2017 г. доля их составила 29,1% [95% ДИ 24,1-34,6] против 10,2% [95% ДИ 5,8-15,8] соответственно).

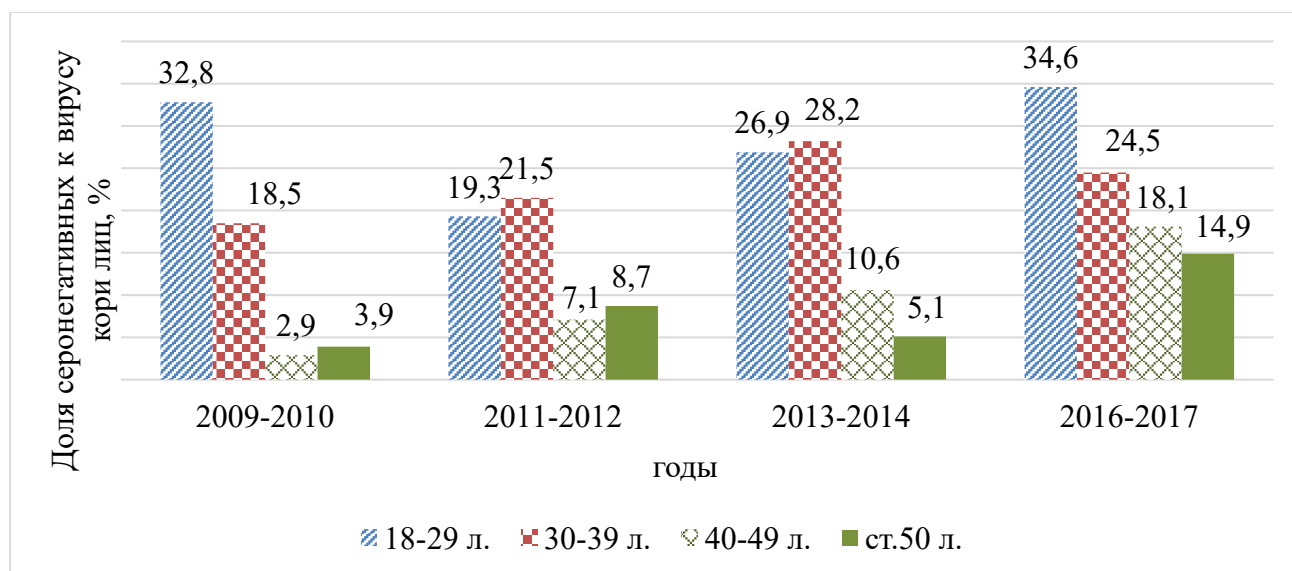


Рисунок 5 – Долевое распределение серонегативных к вирусу кори лиц в разных возрастных группах обследованных

За период исследования (с 2009 по 2017 г.) лица, рожденные после введения двукратного режима вакцинации в Национальный календарь профилактических прививок в возрасте 18-29 лет, оказались наиболее уязвимыми в отношении вируса кори, т.к. доля серонегативных среди них была максимальной и составила в 2016-2017 гг. 34,6% [95% ДИ 30,7- 38,6].

Кроме того, с возрастом обследованных лиц прослеживалось тенденция к увеличению среднего уровня специфических IgG среди серопозитивных (различия были статистически достоверны, t-критерий колебался в пределах от |2,5| до |8,7| при $p < 0,01$). В среднем, доля иммунных к возбудителю кори взрослых лиц в 2017 г. составила 74,0% [95% ДИ 68,9-77,7].

При естественном переходе молодых лиц в старшие возрастные группы наблюдалось «выравнивание» распределения серонегативных к вирусу кори лиц в разных возрастных группах взрослых, выразившееся в уменьшении отношения их долей в наиболее молодой (18-29 лет) и возрастной (более 50 лет) группах от 8,4 раз в 2009- 2010 гг. до 2,3 раз в 2016- 2017 гг.

Объективным признаком наличия среди населения Москвы в группе до 40 лет большей доли восприимчивых к кори лиц, по сравнению со старшими возрастными группами, является больший уровень заболеваемости в ней (Таблица 3).

Таблица 3 – Долевое распределение серонегативных к вирусу кори среди обследованных лиц и заболеваемость этой инфекцией в аналогичных возрастных группах населения Москвы

№	Возрастные группы, лет	2016 г.		2017 г.		2018 г.		Темп роста заболеваемости в 2017- 2018 гг.
		D	P	D	P	D	P	
1.	18-19	37,5	0,0	33,3	3,2	-	29,7	9,3
2.	20-29	35,3	0,1	32,3	1,7	-	4,2	2,5
3.	30-35	22,8	0,4	19,0	2,3	-	2,6	1,2
4.	36 и старше	25,8	0,1	18,3	0,5	-	1,9	3,8
5.	Среднее	30,5	0,1	26,6	2,7	-	7,4	2,8

Примечание - D- доля серонегативных от общего числа обследованных лиц данной возрастной группы, % [95% ДИ]; P- показатель заболеваемости на 100 тысяч населения данной возрастной группы, %000

Так, лица в возрасте 18-19 лет особенно часто вовлекались в эпидемический процесс кори т.к. показатель заболеваемости, а также темп его роста (9,3 раза) среди них достигал наибольших значений в 2017- 2018 гг. В аналогичной возрастной группе при проведении диссертационного исследования выявлена максимальная доля серонегативных лиц в 2016 и 2017 гг. (37, 5% и 33,3% соответственно). Такие результаты являются ожидаемыми, учитывая, что среди подростков 15-17 лет в те же годы установлена максимальная доля серонегативных среди всех обследованных детей (45,0% и 39,7% соответственно).

Между долевым распределением серонегативных в разных возрастных группах обследованных нами лиц за период исследования и динамикой изменения регистрируемой в Москве заболеваемости в аналогичных группах выявлено наличие сильной корреляционной связи ($\rho = 0,76$ при $p < 0,05$).

Ввиду того, что контингент условно здоровых лиц был неоднороден по прививочному и инфекционному анамнезу, то группой сравнения для него стали медицинские работники, которые должны быть вакцинированы против кори в обязательном порядке (в возрасте до 55 лет) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение серонегативных к вирусу кори среди условно здоровых лиц и медицинских работников

№	Возрастные группы, лет	Доля серонегативных лиц, % [95% ДИ]			
		2011 г.		2017 г.	
		Условно здоровые лица	Медицинские работники	Условно здоровые лица	Медицинские работники
1.	18-39	20,8 [16,7-25,3]	15,3 [8,8- 24,0]	29,1 [24,1-34,6]	4,8 [0,6- 16,2]
2.	40 и старше	7,6 [3,7-13,6]	4,9 [1,3- 12,0]	10,2 [5,8-15,8]	7,8 [4,1- 13,2]
3.	Среднее	15,0 [12,0-18,5]	10,6 [6,5- 16,0]	26,0 [21,6-30,9]	7,1 [3,9- 11,6]

В 2017 г. доля серонегативных среди медицинских работников соответствовала критерию эпидемического благополучия (не более 7%), при этом по сравнению с 2011 г. ее снижение произошло, преимущественно, за счет возрастной группы до 40 лет. Тогда как среди обследованных условно здоровых лиц за счет этой возрастной группы доля серонегативных напротив увеличилась в 1,7 раз. Заметим, что в возрастной группе старше 40 лет различий в долевого распределении серонегативных среди медицинских работников и условно здоровых лиц не выявлено ($p > 0,05$) (обе группы обследованы без учета прививочного анамнеза).

Среди обследованных лиц распространенность антител IgG к вирусу краснухи была значительно больше, чем к кори, что было ожидаемо, учитывая результаты анализа проявлений эпидемических процессов этих инфекций. С 2011 г. доля серонегативных к вирусу краснухи лиц не превышала 10% (доля серопозитивных- 90%) ни в одной возрастной группе ($p > 0,05$).

Долевое распределение серонегативных к вирусу кори в группах риска по заболеваемости корью (за исключением медицинских работников) было аналогичным установленному среди условно здоровых лиц (Таблица 5). Для медицинских работников показана возможность снижения с течением времени уровня антител к вирусу кори до неопределяемого, в связи с чем, необходимо рассмотреть вопрос о нормативном закреплении кратности серологического обследования медработников для своевременного выявления и вакцинации серонегативных лиц.

Таблица 5 – Распределение серонегативных в группах риска по заболеваемости корью и среди условно здоровых лиц разного возраста

№	Год	Обследованный контингент	Возрастные группы					
			18-39 лет		40 лет и старше		Среднее	
			D	U	D	U	D	U
1.	2013	Условно здоровые лица (n=544)	27,9	0,9 (0,4-2,6)	8,1		20,5	0,9 (0,4-1,7)
	2014	Беременные (n=580)	22,1	0,7 (0,4-1,5)	-		-	
2.	2016	Условно здоровые лица (n=669)	31,3	0,66 (0,3-1,3)	23,9	1,7 (0,8-3,0)	29,2	0,8 (0,4-1,6)
		Матери новорожденных детей (n=185)	30,3	0,8 (0,3-1,7)	-		-	
		Военнослужащие (n=580)	27,5	0,6 (0,3-1,3)	6/33* (18,2)	1,9 (1,1-3,1)	26,1	0,8 (0,3-1,4)
3.	2017	Условно здоровые лица (n=403)	29,1	0,7 (0,3-1,4)	10,2	1,8 (0,8-3,0)	26,0	1,0 (0,7-2,9)
		Медицинские работники (n=197)	4,8	1,5 (0,9-2,2)	7,8	2,4 (1,1-4,0)	7,1	1,9 (1,0-3,7)
		Пациенты соматических стационаров (n=103)	16/25* (61,5)	0,9 (0,4-2,7)	14,0	2,0 (1,0-3,5)	26,2	1,8 (0,9-3,2)
		Пациенты с иммунодефицит-ными заболеваниями (n=90)	5/25* (20,0)	1,3 (0,4-2,5)	16,9	1,9 (0,9-3,7)	17,8	1,9 (0,8-3,3)

Примечание 1- D- доля серонегативных лиц к вирусу кори, %; U- уровень специфических антител (IgG) среди серопозитивных, Me (LQ-UQ), ME/мл

Примечание 2 – знаком * отмечены значения для групп малой численности, результат представлен в виде дроби (в скобках указано процентное значение, как ориентировочное)

Таким образом, сопоставимость результатов серологического исследования в разных группах обследованных лиц, согласованность их с результатами ретроспективного анализа заболеваемости корью и краснухой, а также оценки охвата населения вакцинопрофилактикой (против кори) при помощи ЭБД и данными научной литературы позволили заключить следующее.

Основной группой риска по заболеваемости корью в Москве являются дети до шести лет, подростки и взрослые до 40 лет. В связи с чем, профилактические мероприятия по вакцинации населения должны проводиться в двух основных направлениях. Первым из них является подчищающая иммунизация детей до поступления в школу, включающая нормативное закрепление сроков пересмотра медицинских отводов от вакцинации. Во-вторых, организация «догоняющей» вакцинации подростков и молодых взрослых перед поступлением в средне специальные и высшие учебные заведения, а также при трудоустройстве и формировании воинских коллективов.

Учитывая возможность снижения охвата вакцинацией среди детей дошкольного возраста, показанное в отношении кори, считаем необходимым проведение аналогичных профилактических мероприятий и краснухе.

Выводы

1. На основании ретроспективного анализа заболеваемости населения выявлены признаки эпидемиологического неблагополучия по кори в Москве:
 - за период с 2011 г. по 2014 г. средний темп прироста заболеваемости составил $T = 72,0\%$, относительный прирост в 2018 по сравнению с 2017 г. составил $ОП = 45,7\%$.
 - отсутствие прерывания регистрации случаев заболеваний в течение длительного периода (28 месяцев);
 - увеличение доли заболевших детей до 17 лет (до $66,4\%$), среди которых наиболее выраженный рост зафиксирован в возрастной группе до двух лет;
 - активное вовлечение в эпидемический процесс контактных лиц (индекс очаговости в 2018 г. достиг $3,4$).
2. Установлено, что проявления эпидемического процесса краснухи соответствуют критериям эпидемического благополучия, установленным ВОЗ для данной инфекции, что подтвердилось данными о низком уровне заболеваемости (<1 на млн. населения) и высоком удельном весе серопозитивных лиц (более 90% во всех возрастных группах старше шести лет).
3. Показано несоответствие между ростом заболеваемости корью и данными официальной статистики о повышении удельного веса привитых против нее лиц в декретированных группах детей (в возрасте 24 мес. и шесть лет) и взрослых (18-35 лет) с $97,6\%$ и $94,3\%$ в 2011 г. до $98,0\%$ и $96,8\%$ в 2018 г, соответственно.
4. Разработана электронная база данных (ЭБД) актов и отчетов о санитарно-эпидемиологическом расследовании случаев кори, по результатам анализа которой установлено, что фактический охват населения вакцинацией в некоторых возрастных группах был ниже, чем по данным статистической отчетности и составил в группе 3-6 лет $91,3\%$ [95% ДИ 90,8- 92,3], 7-14 лет - $91,0\%$ [95% ДИ 90,3- 91,6], 20- 35 лет - $81,3\%$ [95% ДИ 80,4- 82,1].
5. Установлено отсутствие статистически значимых различий (при $p < 0,05$) результатов анализа проявлений эпидемического процесса кори по данным статистической отчетности и при помощи создания ЭБД, показавшего превалирование очагов с одним случаем ($77,3\%$) в структуре очаговой заболеваемости, а также лиц не привитых и с неизвестным прививочным анамнезом в структуре заболевших корью ($87,7\%$).
6. Установлено наличие условий, способствующих распространению кори в очагах: охват экстренной вакцинацией среди детей и взрослых составил $25,9\%$ [95%ДИ 23,6- 28,4] и $40,0\%$ [95%ДИ 39,0- 41,1] соответственно (что явилось следствием широкого распространения отказов от ее проведения, доля которых в группе до двух лет достигла $69,8\%$ [95% ДИ 64,0- 74,9]), а также позднее начало проведения экстренной вакцинации в $10,0\%$ [95%ДИ 8,3-12,1] очагов.
7. Выявлено, что доля серонегативных ($10,2\%$ [95% ДИ 5,8-15,8]) среди лиц, родившихся в довакцинальный период, была меньше, чем среди взрослых, для которых предусмотрена двукратная вакцинация против кори (до 40 лет) ($29,1\%$ [95% ДИ 24,1-34,6]).
8. Показано, что удельный вес серонегативных детей (до 17 лет) (до $40,5\%$ [95% ДИ 35,6-45,6]) превалировал по сравнению с установленным среди взрослого населения (до $26,6\%$ [95% ДИ 21,6-30,9%]) и был наибольшим в группах до двух лет - $58,2\%$ [95% ДИ 46,6- 69,2], 3-6 лет- $36,5\%$ [95% ДИ 22,0-42,2], 15-17 лет ($42,7\%$ [95% ДИ 32,3- 53,6]).
9. Выявлена тенденция к «выравниванию» показателей серопревалентности к вирусу кори среди разных возрастных категорий взрослых, выразившаяся в уменьшении отношения долей серонегативных лиц в наиболее молодой (18-29 лет) и старшей (≥ 50 лет) группах от $8,4$ раз в 2009- 2010 гг. до $2,3$ раз в 2016- 2017 гг.
10. Комплексная оценка состояния популяционного иммунитета показала, что основными группами риска по заболеваемости корью в Москве являются дети до шести лет, подростки и взрослые моложе 40 лет, так как в них регистрировался наибольший уровень заболеваемости по данным ретроспективного анализа, охват вакцинацией не соответствовал данным официальной

статистики и был меньше 95% по результатам анализа ЭБД, а также выявлены обширные группы серонегативных лиц.

Практические рекомендации

1. Необходима организация дополнительных мер по вакцинации лиц выявленных нами групп риска по заболеваемости корью: среди детей в возрасте до шести лет и подростков (16-17 лет) при прохождении диспансерного обследования перед поступлением в образовательные учреждения, а также взрослых в возрасте до 40 лет в ходе диспансерного наблюдения, перед призывом на военную службу, беременных и женщин, планирующих беременность.
2. Для оптимизации тактики и повышения эффективности вакцинопрофилактики детей раннего возраста целесообразно рассмотреть вопрос о проведении ревакцинации женщин детородного возраста.
3. Необходимо минимизировать и четко определить перечень медицинских отводов от вакцинации, а также законодательно регламентировать сроки и периодичность их пересмотра.
4. Необходима корректировка учета лиц подлежащих вакцинации и вакцинированных при помощи внедрения цифровых технологий по регистрации фактов проведения вакцинации (с указанием даты и серии вакцины) детей и взрослых (по аналогии с полисом ОМС).
5. Нормативная документация, регламентирующая организацию вакцинопрофилактики (в части учета населения, проживающего на территории обслуживания ЛПО, населения подлежащего вакцинации и вакцинированного) нуждается в пересмотре и коррекции.
6. Для систематизации данных расследования случаев кори целесообразно дополнить форму акта расследования случая кори предложенной нами таблицей (Таблица 1).
7. В целях формирования среди населения приверженности профилактической вакцинации необходима организация и широкое использование мер просветительского характера (в том числе в СМИ), с приведением данных доказательной медицины о безопасности и эффективности используемых вакцин.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Семененко Т.А. Комплексный анализ влияния вакцинации на формирование популяционного иммунитета к кори среди населения мегаполиса/ Т.А. Семененко, **А.В. Ноздрачева**, М.Н. Асатрян, В.Г. Акимкин, А.В. Тутельян, И.С. Шмыр, И.Ф. Ершов //Вестник РАМН. – 2019. – Т. 74. – №5. – с. 351-360.
2. **Ноздрачева А.В.** Оценка фактической восприимчивости отдельных групп декретированного населения к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита/ А. В. Ноздрачева, А. А. Грицик, С. Н. Кузин, Т. А. Семененко // Вестник РГМУ. – 2017. – №5. – с. 58-62.
3. Семененко Т.А. Особенности проявлений эпидемического процесса кори в Москве в 1992-2014 годах/ Т.А. Семененко, Е.Б. Ежлова, **А.В. Ноздрачева**, Е.В. Русакова //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 85. – №6. – с. 16-23.
4. Семененко Т.А. Частота обнаружения антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита у зарегистрированных в Московской области иностранных граждан (трудовых мигрантов)/ Т.А. Семененко, Т.П. Готвянская, Е.Н. Кудрявцева, Е.В. Русакова, **А.В. Ноздрачева**, Л.Ф. Евсеева, М.И. Корабельникова, Д.В. Дубоделов, И.С. Шмыр, С.Н. Кузин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – Т.94. – №3. – с. 11-17.
5. **Ноздрачева А.В.** Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса в отношении кори на этапе ее элиминации/ А.В. Ноздрачева, Т.А. Семененко, М. Н. Асатрян, И.С. Шмыр, И.Ф. Ершов, Д.В. Соловьев, В.М. Глиненко, С.Н. Кузин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т.18. – №2. – с. 18-26.
6. **Ноздрачева А.В.** Оценка напряженности гуморального иммунитета к кори и краснухе у беременных женщин в Москве/ А.В. Ноздрачева, Т.А. Семененко, С.Г. Марданлы, С.В. Ротанов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 3. – с. 91-98.

7. **Ноздрачева А.В.** Состояние популяционного иммунитета к кори в России: систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований/ **А.В. Ноздрачева**, Т.А. Семеновко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т.97. – №5. – с. 447-457.
8. **Ноздрачева А.В.** Распространенность антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита у военнослужащих/ **А.В. Ноздрачева**, В.В. Рыбин, А.А. Грицик, В.А. Заволжин, С.Н. Кузин, Т.А. Семеновко // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339. – № 1. – с. 66-70.
9. Готвянская Т.П. Состояние популяционного иммунитета в отношении инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, у медицинских работников (по материалам банка сывороток крови)/ Т.П. Готвянская, **А.В. Ноздрачева**, Е.В. Русакова, Л.Ф. Евсеева, О.Г. Николаева, В.О. Полонский, Т.А. Семеновко // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – №3. – с. 8-16.
10. **Ноздрачева А.В.** Состояние популяционного иммунитета к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита у населения Москвы в 2016-2017 гг./ **А.В. Ноздрачева**, Т.А. Семеновко, Е.В. Русакова, Е.В. Гусева, М.Ю. Иванова, Т.П. Готвянская // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – №2. – с. 31-38.
11. **Ноздрачева А.В.** Распространенность антител к управляемым инфекциям (кори, краснухе и эпидемическому паротиту) среди детского населения Москвы и Московской области в 2016-2017 годах/ **А.В. Ноздрачева**, С.В. Ротанов, Т.А. Семеновко // Журнал инфектологии. – Приложение 1. – Т.10. – № 4. – 2018. – с. 110
12. **Ноздрачева А.В.** Динамика восприимчивости населения мегаполиса в отношении кори на этапе элиминации в период с 2013 по 2017 гг./ **А.В. Ноздрачева**, Е.В. Гусева, Т.А. Семеновко // Журнал инфектологии. – Приложение 1. – Т.11. – №1. – 2019. – с. 90.
13. **Ноздрачева А.В.** Подходы к оценке защищенности населения в отношении кори/ **А.В. Ноздрачева**, М.Н. Асатрян, Т.А. Семеновко// Международный форум Дни вирусологии 2020: – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020 г. – С. 34-35
14. **Ноздрачева А.В.** Распространенность антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита в организованных коллективах взрослых/ **А.В. Ноздрачева**, С.Н. Кузин, В.В. Рыбин, А.А. Грицик, В.А. Заволжин, Т.А. Семеновко// Материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. 16–17 ноября 2017 г., Москва/ под ред. А.Ю. Поповой. СПб.:ФБУННИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. – М., 2017.– с. 137.
15. **Ноздрачева А.В.** Исследование уровня напряженности иммунитета к кори и краснухе у женщин в регионах с разным уровнем заболеваемости/ **А.В. Ноздрачева** // Материалы VIII Ежегодного всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. 28-30 марта 2016 г., Москва. – 2016. – с. 212.
16. Семеновко Т.А. Технологий длительного хранения образцов сывороток крови для сероэпидемиологического мониторинга популяционного иммунитета/ Т.А. Семеновко, **А.В. Ноздрачева**, Е.В. Гапоненко, Л.А. Рыбак //Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 7-9 сентября 2020 г./ под ред. академика РАН В.И.Покровского – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2020.– с. 204-205.
17. **Ноздрачева А.В.** Экспериментальные данные о влиянии температурных условий хранения сывороток крови на результаты ИФА-анализа/ **А.В. Ноздрачева**, Т.А. Семеновко, Е.В. Гапоненко, Л.А. Рыбак // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 7-9 сентября 2020 г. / под ред. академика РАН В.И.Покровского – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2020.– с. 168.
18. **Ноздрачева А.В.** Превалентность специфических антител к вирусам кори и краснухи у детей, проживающих в г. Москве и прибывших из стран ближнего зарубежья/ **А.В. Ноздрачева**, Т.А. Семеновко, Т.П. Готвянская, Е.В. Гусева // Инфекционные болезни в современном мире:

эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 7–9 сентября 2020 года / под ред. академика РАН В.И. Покровского – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2020. – с. 168-169.

19. **Ноздрачева А.В.** Распространенность антител к управляемым инфекциям среди населения Москвы в 2016-2017 годах (по материалам Банка сывороток крови ФГБУ НИЦЭМ им.Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ)/ А.В. Ноздрачева// Материалы IV Всероссийского конгресса лабораторной медицины. 3-5 октября 2018г., Москва. – 2018. – с.115.

20. **Ноздрачева А.В.** Оценка иммунологической восприимчивости детей раннего возраста к управляемым инфекциям/ А.В. Ноздрачева, Т.А. Семенович// Материалы V Всероссийского конгресса лабораторной медицины. 11-13 сентября 2019 г., Москва. – 2019. – с.45.

21. **Ноздрачева А.В.** Оценка распространенности антител (IgG) к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита среди условно здорового населения города Москвы/ А.В. Ноздрачева, Т.А. Семенович// Материалы всероссийской научно-практической интернет- конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» 18-19 октября 2020 г., Москва 2020. – с.21

22. **Ноздрачева А.В.** Оценка состояния иммунологической восприимчивости к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики, среди пациентов многопрофильных стационаров/ А.В. Ноздрачева, Е.Н. Кудрявцева, С.Н. Кузин, М.И. Корабельникова, Т.А. Семенович// Материалы XVI научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в медицинских организациях различного профиля, риски, профилактика, лечение осложнений». 4-5 апреля 2018 г., Москва. – 2018. – с. 39

23. Семенович Т.А. О защите персонала и пациентов многопрофильных стационаров от возбудителей ИСМП/ Т.А. Семенович, Э.В. Жукова, А.А. Бутова, **А.В. Ноздрачева**, Мазий С.А.// Материалы XVI научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в медицинских организациях различного профиля, риски, профилактика, лечение осложнений». 4-5 апреля 2018 г., Москва. – 2018. – с. 52

24. **Ноздрачева А.В.** Превалентность антител к вирусу кори среди медицинских работников многопрофильных стационаров города Москвы/ А.В. Ноздрачева, И.С. Кружкова, М.В. Базарова, Н.А. Антипят, Э.В. Жукова, Г.Ю. Никитина, Л.В. Колобухина, Т.А. Семенович// Материалы XVI научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». 3-4 октября 2018 г., Москва. – 2018. – с.32.

25. Семенович Т.А. Распространенность антител к вирусам краснухи и эпидемического паротита среди медицинских работников многопрофильных стационаров Москвы в 2016-2017 годах (по материалам Банка сывороток крови Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи)/ Т.А. Семенович, Э.В. Жукова, **А.В. Ноздрачева**// Материалы XVI научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». 3-4 октября 2018 г., Москва. – 2018. – с.51.

26. **Ноздрачева А.В.** Распространенность серологических маркеров к возбудителям управляемых инфекций среди населения Москвы в 2016-2017 гг./ А.В. Ноздрачева, Т.А. Семенович// Сборник материалов V Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика». 16-17 мая 2019 г., Москва. – 2019. – с. 53.