

На правах рукописи

ЕРЕЩЕНКО

Алена Анатольевна

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

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук профессор **Гусякова Оксана Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Цыбалова Людмила Марковна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел вакцинологии, руководитель, лаборатория гриппозных вакцин, заведующая;

Захарова Юлия Александровна - доктор медицинских наук, федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Институт дезинфектологии, заместитель директора.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» июня 2023 года в 15:00 часов на заседании диссертационного совета 04.1.001.01 на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, дом 54 и на сайте <https://nrcerm.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук доцент

Санников Максим Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Современные методы лабораторной диагностики дают широкие возможности для оценки иммунного статуса организма и изучения механизмов развития специфического поствакцинального гуморального иммунитета [Вишнева Е.А., 2011; Ерш А.В., 2015; Tan C.W., 2020; Rudenko L., 2014; Best J.M., 2007; Chang, T.W., 1974; Sanz-Moreno J.C., 2005; Vanderheiden A., 2020; Potter C.W., 1979; Kristiansen P.A., 2021]. Однако, лабораторный мониторинг эффективности вакцинопрофилактики проводится лишь в определенных группах лиц и в отношении узкого спектра инфекций [Брико Н.И., 2012; Киселев С.В., 2017; МУ 3.1.2792–10, 2010; МУ 3.1.3490-17, 2017; МУ 3.3.1.1095-02, 2002]. Традиционно эффективность вакцинации принято оценивать по статистическим эпидемиологическим показателям (процент охвата прививками, уровень заболеваемости и др.) [Брико Н.И., 2014]. В среднем доля лиц, не ответивших на вакцинацию выработкой достаточного уровня специфических антител, составляет 10% [Костинов М.П., 2018; Кагирова Л.Р., 2020; Конев С.Д., 2019; Любимова А.В., 2021]. 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 приобретают особую значимость в лабораторном контроле результатов иммунопрофилактики.

Одна из задач Программы "Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации" (2016-2020 гг.) [Программа «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016 - 2020 гг.)», 2015] заключается в осуществлении серомониторинга напряженности коллективного иммунитета к кори в различных декретированных группах населения, одной из которых являются медицинские работники [Авдониная Л.Г., 2019]. По сравнению с популяцией в целом, риск заражения корью у медицинских работников значительно выше [Лемешевская Е.П., 2018; Сергеева И.В., 2015; Леванюк А.И., 2010; Толпишина С.Т., 2011]. Отсутствие иммунитета после вакцинации является фактором риска для медицинского работника, поскольку повышается вероятность его заражения от пациентов [Онищенко Г.Г., 2011]. 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 [Лемешевская Е.П., 2018]. 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.) [Голубкова А.А., 2018; Евгина С.А., 2019; Фельдблюм И.В., 2014].

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 изучения 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 [Nickman С. J., 2011]. 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 [Брико Н.И., 2012; Шашель В.А., 2018; Кряжев Д.А., 2016; МУ 3.3.1.1095-02, 2002; Костинов М.П., 2016; Семененко Т.А., 2018; Топтыгина А.П., 2014; Ярилин А.А., 2010]. 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 [Naralambieva I.N., 2015]. То есть факторы, связанные с объектом применения вакцинации, изучены в значительно меньшей степени [Кряжев Д.А., 2016; Zimmermann P., 2019].

Сведения о метаболических, иммунологических или генетических предпосылках формирования адекватного гуморального иммунного ответа на вакцинацию представлены единичными разрозненными исследованиями [Kennedy R.B., 2012; Tregoning J.S., 2020]. Имеются данные о метаболитах-предикторах эффективности поствакцинального иммунного

ответа [Варсови В.В., 2003; Moore S.E., 2012; Kurtis J.D., 2001; Liu S.Y., 2013; Verschoor C.P., 2017; Nakaya H.I., 2011; Wilkins C., 2013], 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 [Евгина С.А., 2019; Кошечкина Л.А., 2012; Меньшиков В.В., 2013; Мошкин А.В., 2019; Петрова О.В., 2016], 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, аспаргатаминотрансферазы) 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 A, M, 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 противокоревого 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 аспаратаминотрансферазы.

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., профессором 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.

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 отечественные – 84, зарубежные – 120.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории Клиник Самарского государственного медицинского университета Минздрава РФ. В исследовании приняли участие 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 лица в возрасте до 55 лет, принявшие участие в исследовании (77,58%), имели документальные сведения о двукратной вакцинации против кори. Средние сроки после проведенной ранее вакцинации сотрудников составили $5,6 \pm 1,8$ лет (от 1 до 11 лет). У абсолютного большинства лиц старше 55 лет отсутствовали документальные подтверждения имеющийся вакцинации и перенесенной коревой инфекции. Оценивалось базовое состояние гуморального противокоревых иммунитета (IgG к вирусу кори).

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 противокоревых 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 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 (V1) и ревакцинации (V2), а также через 1 и 3 года.

Для сравнения значений специфических и неспецифических параметров гуморального противокоревых 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. Критериями исключения были: наличие острых и обострение хронических заболеваний, иммунодефициты различной этиологии, профессиональные заболевания, беременность, онкологические, аутоиммунные, ревматологические заболевания. При разработке референтных интервалов для медицинских работников отбор добровольцев для участия в проводимом исследовании проводили на основании информированного согласия на обследование и необходимую обработку полученных персональных данных, данных медицинского осмотра (1-2 группы здоровья), анкетирования, с учетом результатов общего 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.

Материалом исследования являлась венозная кровь, полученная с применением вакуумных систем. Взятие образцов проводилось в утренние часы, натощак. Для определения содержания метаболических 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).

Проведение биохимических и иммунологических исследований осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария) с использованием коммерческих наборов реактивов фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария) и с применением твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «Вектор Бест» на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Дупех, США). Содержание белковых фракций определяли с применением метода капиллярного электрофореза на приборе Sebia, Франция.

Определение референтных интервалов (РИ) проводилось прямым методом согласно протоколу CLSI C28-A3, рекомендованного Институтом клинических и лабораторных стандартов.

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). Сравнения групп выполняли с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и последующие парные сравнения по критерию Манна-Уитни. 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 вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых.

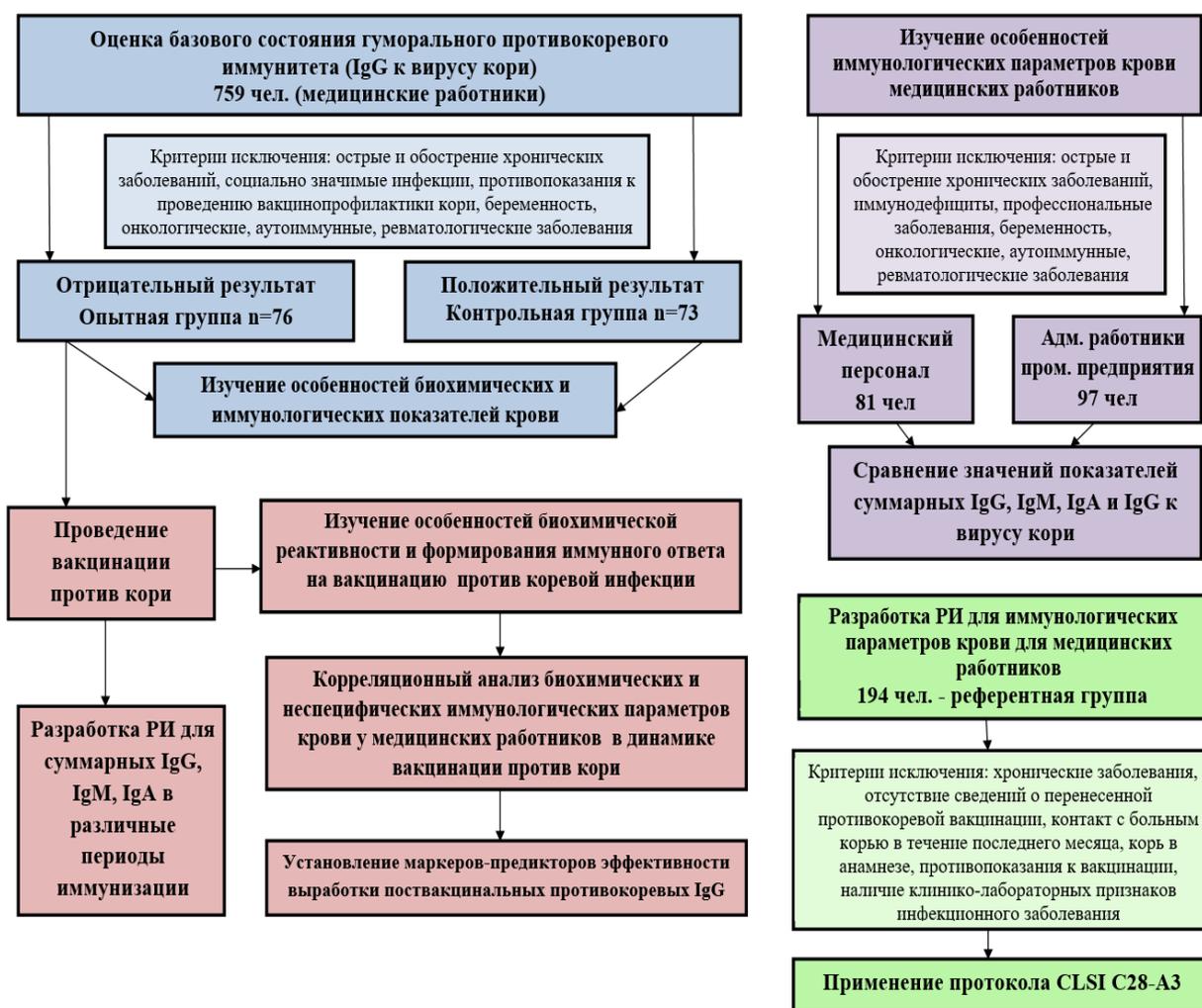


Рисунок 1. Дизайн исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании содержания противокорьеовых IgG у 759 медицинских работников у 27,6 % был определен отрицательный или сомнительный результат (рисунок 2).

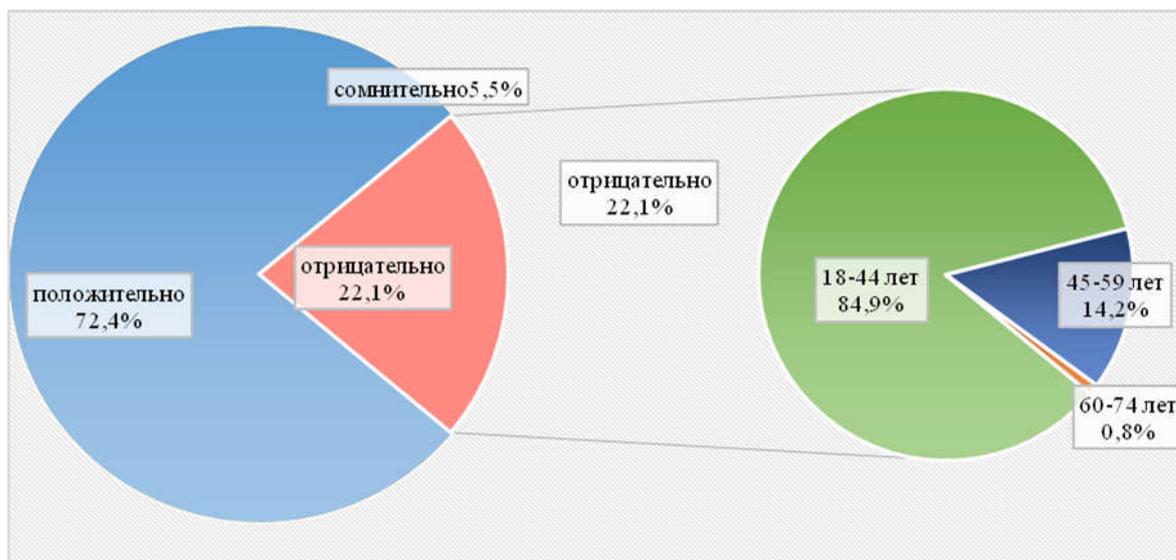


Рисунок 2. Результаты исследования содержания противокоревых IgG у сотрудников многопрофильного стационара.

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 (рисунок 3).

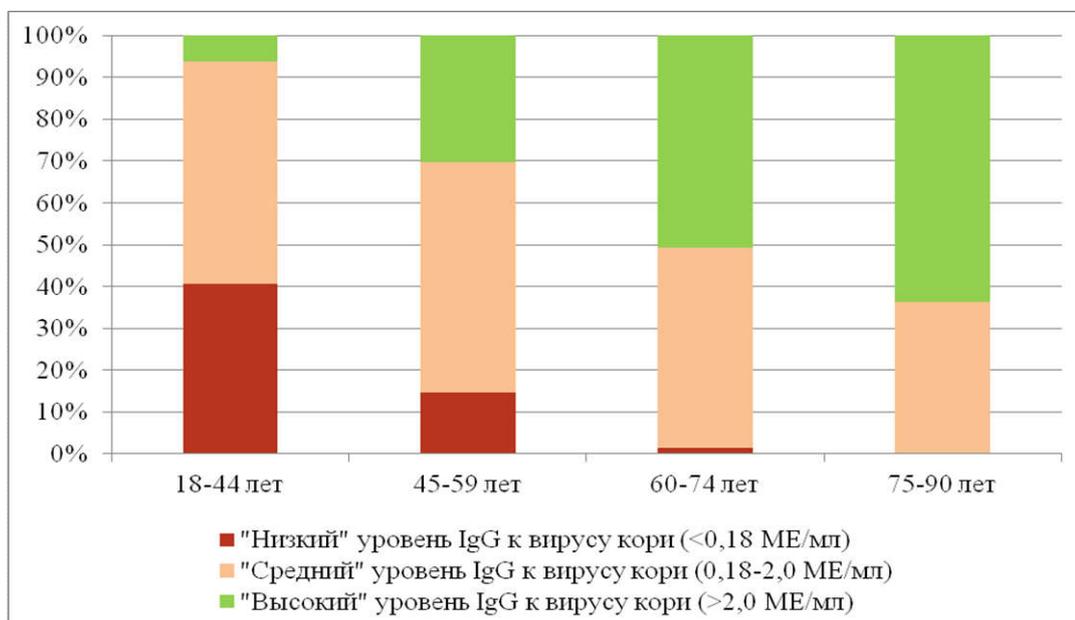


Рисунок 3. Зависимость уровня противокорьевого иммунитета от возраста.

Данный факт, возможно, объясняется тем, что у представителей более старшей возрастной группы кроме поствакцинального иммунитета сформирован еще и более стойкий приобретенный инфекционный иммунитет после перенесенного заболевания, так как до

введения массовой иммунизации вероятность заразиться вирусом кори была достаточно велика. У представителей же молодого возраста вероятность встречи с возбудителем в естественной среде мала, что и обуславливает наличие среди них большей доли лиц с недостаточным уровнем иммунитета, даже поствакцинального.

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 сероположительных лиц вновь снизилась до 95% лиц, через 3 года - до 92%. 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 двукратное снижение средних значений противокоревых IgG за трехлетний период (рисунок 4). 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.

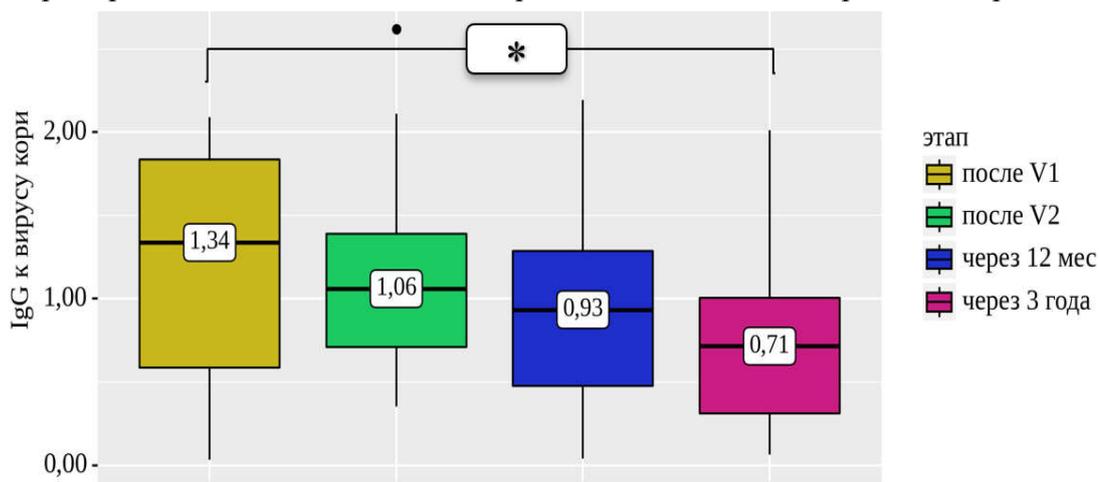


Рисунок 4. Результаты динамического наблюдения выработки поствакцинальных противокоревых IgG (* $p < 0,05$).

Обеспечение высокого качества лабораторных реактивов 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. Производители современных тест-систем добились высоких показателей чувствительности и специфичности. 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 профессиональная принадлежность может влиять на состояние иммунитета, 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: для медицинских работников характерно снижение концентрации суммарных IgG (-25,5%, $p < 0,001$), IgA (-58,8%, $p < 0,001$), противокоревых IgG (-58,2%, $p < 0,05$), а также увеличение концентрации суммарных IgM (=26,3%, $p < 0,05$).

Учитывая тот факт, что возраст и профессиональная принадлежность являются факторами межиндивидуальной вариации, следовательно, они могут привести к биологической вариации, данные о которой и лежат в основе концепции разработки референтных интервалов. В связи с этим для медицинских работников были установлены отдельные референтные значения для IgG к вирусу кори, а также суммарных IgG, IgM, IgA. Для установления референтных интервалов использовали традиционный подход с применением критериев включения и исключения. Расчет референтных интервалов проводили в соответствии с протоколом CLSI C28-A3. Согласно отечественным нормативным актам, при исследовании популяционного противокорьевого иммунитета разделение лиц на серонегативных и серопозитивных необходимо проводить на основании границ, установленных производителями тест-систем. Данные границы установлены только лишь на основании аналитических характеристик реагентов и не имеют связи с референтной группой.

Учитывая полученные ранее данные, референтные пределы для противокоревых IgG разработаны для двух возрастных групп. Нижняя референтная граница 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). Установленные референтные интервалы для суммарных антител также отличаются от заявленных производителем (таблица 1).

Таблица 1. - Рассчитанные значения референтных интервалов для суммарных иммуноглобулинов.

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

С учетом разработанных референтных интервалов произошло перераспределение результатов исследования противокоревых IgG как в генеральной совокупности, так и в возрастных группах (рисунок 5). 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.

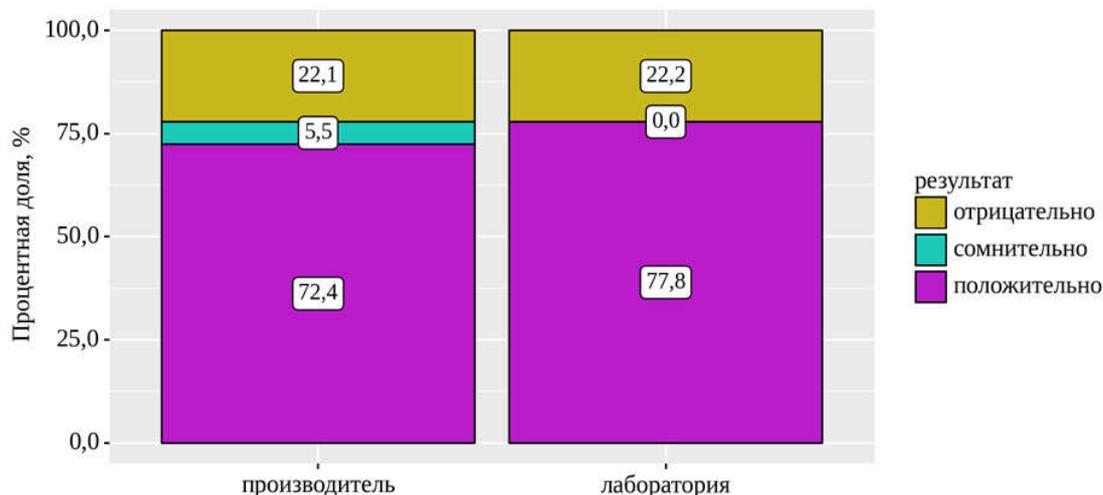


Рисунок 5. Сравнение результатов исследования противокоревых IgG к вирусу кори у медицинских работников в генеральной совокупности в зависимости от источника РИ.

В современных международных и российских нормативных актах данные о протективном уровне противокоревых антител отсутствуют. Согласно инструкции производителя тест-системы результат исследования может быть положительным, отрицательным или сомнительным. Однако рекомендаций 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 исключают понятие «серая зона», что упрощает принятие дальнейшего решения о необходимости ревакцинации.

Проведенный анализ зависимости биохимических показателей и показателей неспецифического иммунитета в сыворотке крови с учетом наличия и отсутствия иммунитета к вирусу кори и возраста позволил установить возраст-специфические особенности содержания показателей белкового обмена и неспецифических иммунологических параметров.

Помимо этого, выявлены достоверные различия в содержании 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 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: в группе лиц с иммунитетом к вирусу кори по сравнению с серонегативными по кори лицами достоверно повышено содержание IgM суммарный (+44,8%); IgG суммарный (+28,5%), а

также γ -глобулинов (+7,6%); в то же время снижено содержание IgA суммарного (-60,4%) и общего билирубина (-30,1%) (таблица 2).

Таблица 2. - Особенности биохимических и иммунологических показателей сыворотки крови в зависимости от наличия противокорревого иммунитета в возрастной группе до 45 лет.

Показатель	Группа с иммунитетом к вирусу кори (Me) N=69	Группа без иммунитета к вирусу кори (Me) N=69	Разница, %
IgG сумм, г/л	11,03	7,89	+28,5
IgM сумм, г/л	1,94	1,07	+44,8
γ -глобулины, %	17,97	16,6	+7,6
Общий билирубин, мкмоль/л	5,65	7,35	-30,1
IgA сумм, г/л	0,96	1,54	-60,4

В возрастной группе старше 45 лет достоверной оказалась разница только в содержании IgA суммарного – также, 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 6).

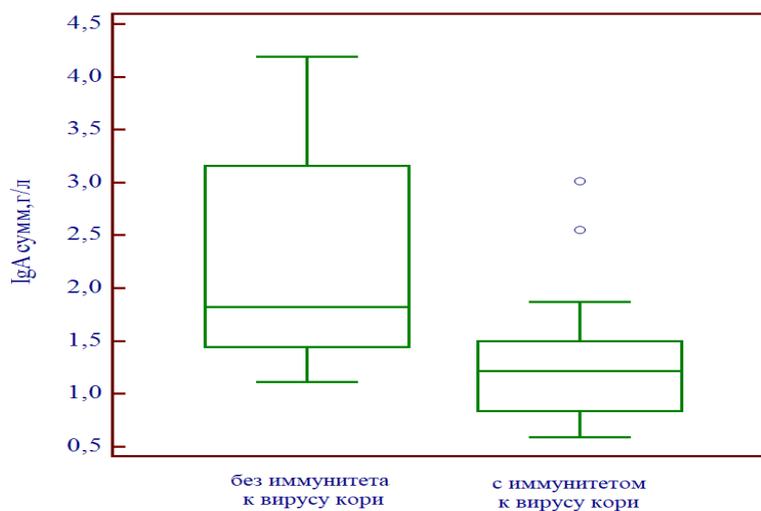


Рисунок 6. Содержание IgA суммарного в сыворотке крови лиц старше 45 лет в зависимости от наличия гуморального иммунитета к вирусу кори.

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 (рисунок 7).

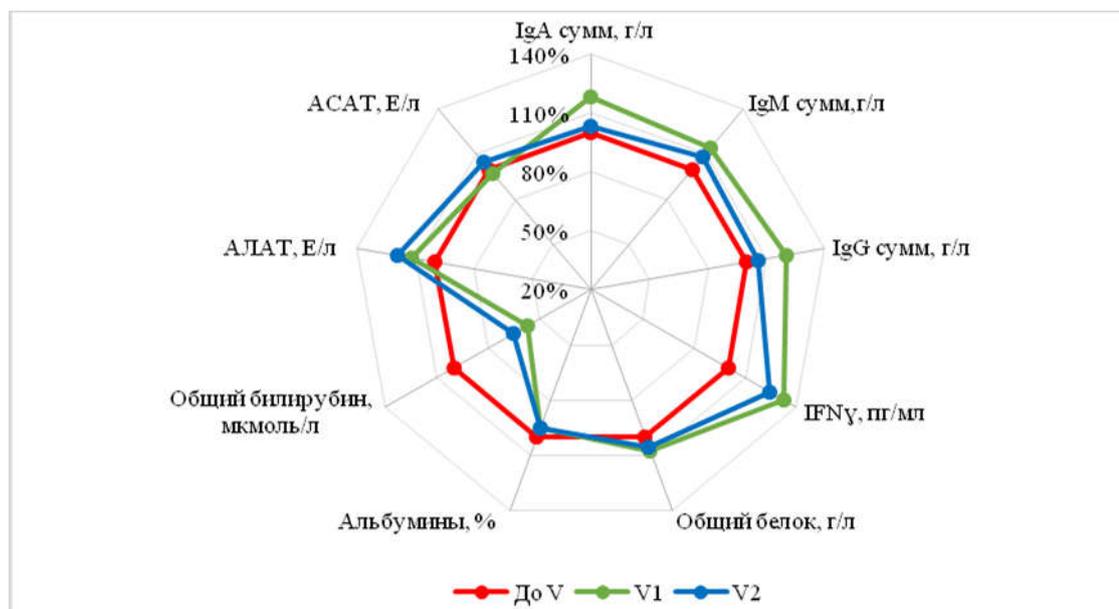


Рисунок 7. Изменения биохимических и неспецифических иммунологических параметров в динамике противокоревой вакцинации.

Установлено достоверное 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 концентрации общего билирубина -43%, -35%, $p < 0,001$; и альбуминов -5%, -5%, $p < 0,001$

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. Таким образом, процесс антителообразования требует дальнейшего изучения, полученные данные метаболической регуляции гуморальных реакций могут быть полезны для оценки эффективности вакцин.

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.

В связи с этим анализы, имеющие статистически значимые отличия между группами серопозитивных и серонегативных в поствакцинальном периоде лиц, были рассмотрены в качестве потенциальных маркеров-предикторов отсутствия противокоревого поствакцинального гуморального иммунитета. Так, для прогноза первичных вакцинальных неудач могут быть использованы показатели IFN γ , суммарных IgG, IgM, общий билирубин, АлАТ на различных этапах иммунизации (таблица 3).

Таблица 3. - Диагностическая способность 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
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, $X_{\text{IFN}\gamma\text{ до V}}$ – IFN γ до вакцинации, $X_{\text{IgG к кори V1}}$ – IgG к вирусу кори после первой вакцинации.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Для оценки зависимости вероятности первичной вакцинальной неудачи от значения логистической функции P был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,944 \pm 0,029 с 95% ДИ: 0,887-1,000. Первичная вакцинальная неудача прогнозировалась при значении логистической функции P ниже 0,65. Чувствительность и специфичность модели составили 95,0% и 87,5%, соответственно.

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 4).

Таблица 4. - Диагностическая способность 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
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, $X_{\text{IFN}\gamma\text{ до V}}$ – IFN γ до вакцинации, $X_{\text{IgG к кори V1}}$ – IgG к вирусу кори после первой вакцинации.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Для оценки зависимости вероятности первичной вакцинальной неудачи от значения логистической функции P был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила $0,885 \pm 0,066$ с 95% ДИ: 0,755-1,000. Вторичная вакцинальная неудача прогнозировалась при значении логистической функции P ниже 0,4. Чувствительность и специфичность модели составили 93,3% и 72,7%, соответственно.

Таким образом показатели $IFN\gamma$ 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. При сопоставимых значениях чувствительности данных предикторов утраты поствакцинального иммунитета ($>90\%$) 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», рассчитанный на применение врачом-терапевтом и иммунологом при проведении плановых и экстренных профилактических мероприятий (рисунок 8).

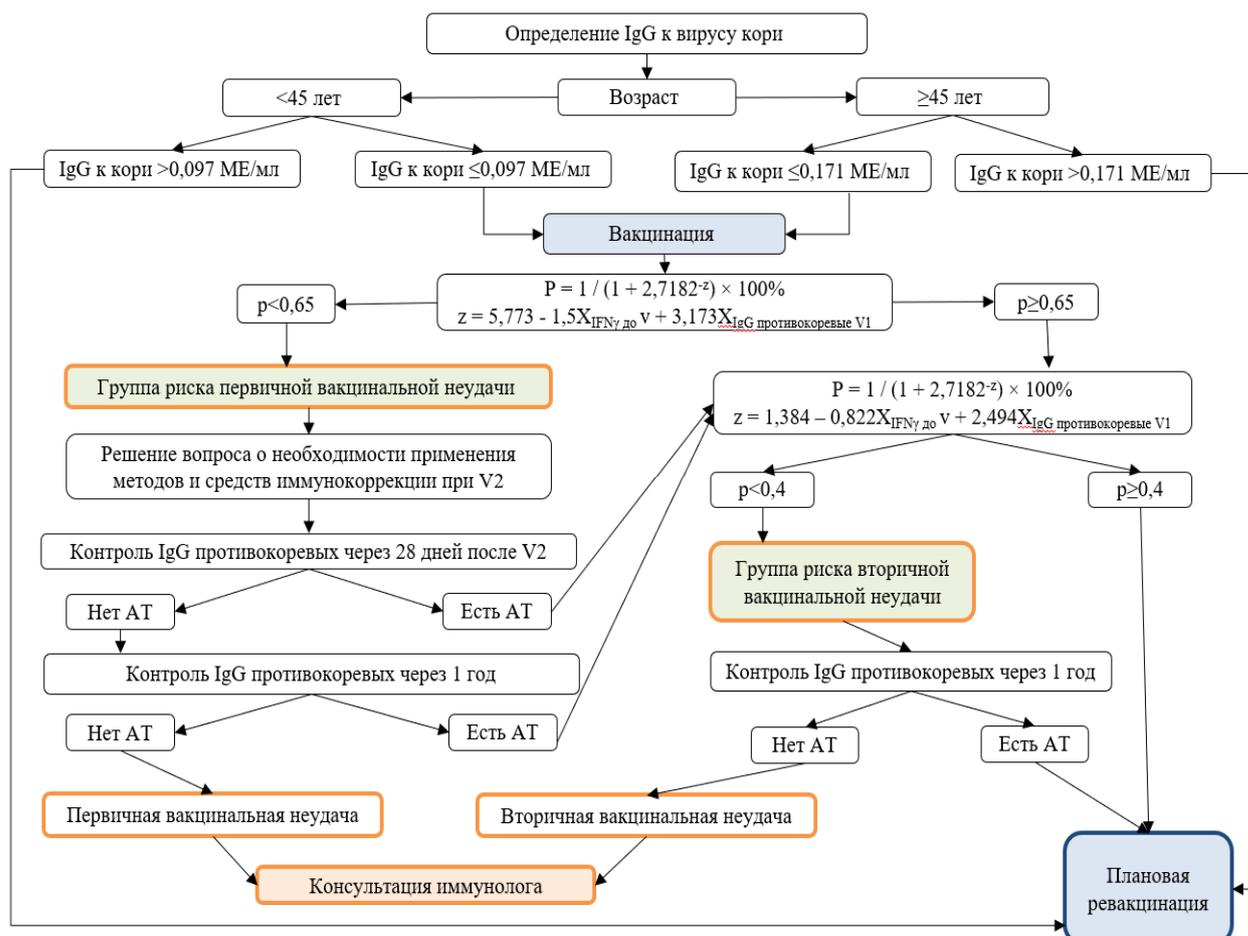


Рисунок 8. Алгоритм прогнозирования вакцинальных неудач у медицинских работников при вакцинации к вирусу кори

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 месяц 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.

Полученные данные о лабораторных критериях формирования поствакцинального иммунитета к вирусу кори у медицинских работников позволят улучшить выявляемость серонегативных лиц. Биохимические и иммунологические предикторы эффективности выработки поствакцинальных антител отличаются от традиционных специфических иммунологических параметров доступностью и возможностью интеграции в медицинские осмотры без дополнительных ресурсных и финансовых затрат. Безусловно, они не могут заменить специфические иммунологические параметры крови в рамках решения оперативных эпидемиологических задач (поиск лиц с несформированным иммунитетом). Тем не менее, в сложившейся мировой эпидемиологической ситуации, когда произошли серьезные трудности в осуществлении плановой вакцинации, что в свою очередь может привести к активации классических инфекций, использование биохимических и неспецифических иммунологических предикторов в качестве дополнительных маркеров риска формирования вакцинальных неудач представляется весьма перспективным. Внедрение полученных результатов в работу лабораторий позволит своевременно выявлять лиц из групп риска по недостаточному уровню противокоревых антител и принять

соответствующие дополнительные меры по повышению эффективности вакцинации, что, как следствие, снизит вероятность распространения данной инфекции.

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 противокорревых 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:

- провести сопоставление биохимических параметров сыворотки крови и показателей поствакцинального клеточного иммунного ответа к вирусу кори;
- изучить возможность применения данных анализов для долгосрочного прогноза эффективности вакцинации (5 лет и более);
- поиск новых альтернативных метаболических маркеров-предикторов эффективности вакцинации против других вакциноуправляемых инфекций;
- разработка комплексного алгоритма прогнозирования вакцинальных неудач у медицинских работников при вакцинации против других вакциноуправляемых инфекций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертационных работ

1. Ерещенко, А.А. Лабораторный мониторинг формирования поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу кори / А.А. Ерещенко, О.А. Гусякова, Ф.Н. Гильмиярова А.Г. Сонис, С.С. Неняйкин // Иммунопатология, аллергология, инфектология – 2019. – № 3. – С. 87-90.
2. Сонис, А.Г. Характеристика напряженности противокорревого иммунитета в зависимости от возраста / А.Г. Сонис, О.А. Гусякова, Ф.Н. Гильмиярова, А.А. Ерещенко, Н.К. Игнатова, В.И. Кузьмичева, И.А. Бородина, С.С. Неняйкин // Инфекция и иммунитет – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 375-380.
3. Ерещенко, А.А. Лабораторный мониторинг эффективности поствакцинального противокорревого иммунного ответа / А.А. Ерещенко // Медицинская иммунология – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 563-568.
4. Ерещенко, А.А. Проблема интерпретации результатов определения IgG к вирусу кори методом иммуноферментного анализа / А.А. Ерещенко, О.А. Гусякова, С.И. Мурский, А.В. Халиулин, А.И. Габрильчак, Т.Р. Никитина // Медицинский алфавит – 2020. – № 27. – С. 36-39.
5. Ерещенко, А.А. Лабораторная оценка состояния поствакцинального гуморального иммунитета к инфекциям с аэрозольным механизмом передачи / А.А. Ерещенко, О.А. Гусякова // Медицинский алфавит – 2022. – № 19. – С. 50-54.
6. Игнатова, Н.К. Группы крови по системам АВ0, Rh, Kell, MNS и напряженность специфического иммунитета к вирусу кори в возрастном аспекте / Н.К. Игнатова, О.И. Федорова, Ф.Н. Гильмиярова, И.А. Селезнева, О.А. Гусякова, А.А. Ерещенко, О.А. Балдина // Клиническая лабораторная диагностика – 2022. – Т. 67, № 12. – С. 715-722.
7. Ерещенко, А.А. Прогнозирование исхода вакцинации против кори у медицинских работников / А.А. Ерещенко, О.А. Гусякова, Н.Б. Мигачева, Ф.Н. Гильмиярова, А.В. Лямин // Медицинская иммунология – 2023. Т. 25, № 2. – С. 369-378.

Патенты на изобретения:

8. Патент № 2752144 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения необходимости ревакцинации против кори у медицинских работников : № 2020136339 : заявл. 03.11.2020 : опубл. 23.07.2021 / **А. А. Ерещенко**, О. А. Гусякова, А. В. Лямин [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Статьи в научных журналах, тезисы докладов в материалах конференций и симпозиумов:

9. Гусякова, О.А. Лабораторные критерии оценки поствакцинального противокорревого иммунитета у медицинских работников / О. А. Гусякова, Ф. Н. Гильмиярова, **А. А. Ерещенко** [и др.] // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019) : Сборник тезисов, Москва, 11–13 сентября 2019 года. – Москва: ИПО «У Никитских ворот», 2019. – С. 199.
10. **Ерещенко, А.А.** Исследование состояния противокорревого иммунитета медицинского персонала многопрофильного стационара / А.А. Ерещенко, Н.К. Игнатова, С.С. Ненякин // Материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, посвященной 75-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета. – Челябинск, 2019. – С. 43-45.
11. Новикова, А.И. Особенности иммунитета к вирусу кори медицинских работников многопрофильного стационара г. Самары / Новикова А.И., **Ерещенко А.А.** // Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты профилактики заболеваний». – Самара, 2019. – С.227-228.
12. **Ерещенко, А.А.** Оценка гуморального иммунитета к вирусу кори у медицинского персонала многопрофильного стационара / А.А. Ерещенко, Н.К. Игнатова, О.А. Гусякова [и др.] // Новости «Вектор-Бест». – 2019. – Т.4 – № 27. – С. 6-8.
13. Новикова, А.И. Особенности формирования иммунитета к вирусу кори медицинских работников многопрофильного стационара Самары / А. И. Новикова, **А. А. Ерещенко**, О. А. Гусякова, О. В. Арчибасова // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях : Материалы X юбилейной межрегиональной научно-практической online конференции молодых ученых и специалистов с международным участием, Саратов, 27–29 мая 2020 года. – Саратов: Общество с ограниченной ответственностью "Амирит", 2020. – С. 152-155.
14. **Ereshchenko, A.** The results of laboratory monitoring of post-vaccination measles immunity / Ereshchenko, A., Gusyaykova O., Gilmiyarova F., Kozlov A. // Abstract Book 2020 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2020. – Paris. – P. 1714.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АлАТ – аланинаминотрансфераза
- АсАТ – аспартатаминотрансфераза
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- СРБ – С-реактивный белок
- CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute
- IgA – иммуноглобулины А
- IgG – иммуноглобулины G
- IgM – иммуноглобулины М
- IL-6 – интерлейкин-6
- IFN γ –интерферон γ
- V1 – вакцинация
- V2 – ревакцинация