

Ноздрачева А.В., Каражас Н.В., Готвянская Т.П., Рыбалкина Т.Н., Кабикова О.Ф., Пульнова Н.Л., Семенов А.В., Сипачева Н.Б., Афонин С.А., Николаева О.Г.

## ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА НА ПРИМЕРЕ ИНФЕКЦИЙ С РАЗНОЙ СТРАТЕГИЕЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, Москва, Россия

*В условиях окончания пандемии COVID-19 нами проведено скрининговое исследование состояния популяционного иммунитета к возбудителям двух высоко контагиозных управляемых вирусных инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи – ветряной оспе (ВО) и краснухе*

**Материалы и методы.** Методом ИФА на наличие антител IgG к вирусам ВО и краснухи исследованы образцы сывороток крови из коллекции НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи МЗ РФ, собранные в 2019 (N=180) и 2022 годах (N=180) при помощи тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест».

**Результаты.** За период исследования доля иммунных к ВО лиц увеличилась с 71,7% [66,7- 76,3%] до 83,5% (77,1-86,3%) обследованных за счет возрастных групп до 6 лет и 15-25 лет. Минимальная доля серопозитивных (31,3% [22,2-41,5%]) выявлена в группе детей 3-6 лет, с высокими показателями заболеваемости ВО (5785,3 и 5970,2 на 100 тыс. населения в 2019 и 2023г. соответственно). В отношении краснухи доля иммунных лиц была больше по сравнению с ВО (81,3% [77,7-84,6%] в 2018 г. и 89,4% [85,8-92,4%] в 2023г. ( $p < 0,05$ ), за исключением группы 15-17 лет в 2023г. Накопление иммунных в отношении обеих инфекций преимущественно произошло за счет детей 1-2 г. и 3-6 л.

**Заключение.** Полученные данные соответствуют представлениям о значении популяционного иммунитета для предотвращения (ограничения) распространения инфекции. Существующие темпы вакцинации против ВО недостаточны для значимого снижения заболеваемости, однако в структуре популяционного иммунитета наметились изменения, связанные с увеличением доли иммунных за счет привитых детей раннего возраста. Снижение доли иммунных к краснухе среди детей в возрасте 7-14 лет (с 2018 по 2023г.), подлежавших двукратному введению соответствующей вакцины, во время пандемии COVID-19 свидетельствует о рисках заболеваемости старших школьников и молодых взрослых в будущем.

**Ключевые слова:** ветряная оспа; краснуха; популяционный иммунитет; вакцинопрофилактика; заболеваемость

**Для цитирования:** Ноздрачева А.В., Каражас Н.В., Готвянская Т.П., Рыбалкина Т.Н., Кабикова О.Ф., Пульнова Н.Л., Семенов А.В., Сипачева Н.Б., Афонин С.А., Николаева О.Г. Значимость оценки популяционного иммунитета на примере инфекций с разной стратегией вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2024; 29(3): 140-148. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-3-140-148>

**Для корреспонденции:** Ноздрачева Анна Валерьевна, к.м.н, ст.науч.сотр. отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123 098, г. Москва, Россия, e-mail: meddy@inbox.ru.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке Государственного задания № 1023022600018-1-3.3.9;3.5.2.

Поступила 25.07.2024

Принята к печати 11.09.2024

Опубликовано 01.10.2024

Nozdracheva A.V., Karazhas N.V., Gotvyanskaya T.P., Rybalkina T.N., Kabikova O.F., Pulnova N.L., Semenov A.V., Sipacheva N.B., Afonin S.A., Nikolaeva O.G.

## IMPORTANCE OF ASSESSING POPULATION IMMUNITY USING THE EXAMPLE OF INFECTIONS WITH DIFFERENT VACCINE PREVENTION STRATEGIES

Federal State Budgetary Institution National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia

*In the context of the end of the COVID-19 pandemic, we conducted a screening study of the state of population immunity to the pathogens of two highly contagious controlled viral infections with an airborne transmission mechanism - chickenpox (VP) and rubella*  
**Materials and methods.** Blood serum samples from the collection of the N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, collected in 2019 (N = 180) and 2022 (N = 180) using test systems manufactured by Vector-Best CJSC, were examined using the ELISA method for the presence of IgG antibodies to the VP and rubella viruses.

**Results.** During the study period, the proportion of individuals immune to VP increased from 71.7% [66.7-76.3%] to 83.5% (77.1-86.3%) of those examined due to the age groups up to 6 years and 15-25 years. The minimum proportion of seropositives (31.3% [22.2-41.5%]) was detected in the group of children aged 3-6 years, with high incidence rates of VO (5785.3 and 5970.2 per 100 thousand population in 2019 and 2023, respectively). With respect to rubella, the proportion of immune individuals was higher compared to VO (81.3% [77.7-84.6%] in 2018 and 89.4% [85.8-92.4%] in 2023 ( $p < 0.05$ ), with the exception of the 15-17 year old group in 2023. The accumulation of immunity to both infections occurred mainly due to children aged 1-2 years and 3-6 years.

**Conclusion.** The data obtained are consistent with the idea of the importance of population immunity for preventing (limiting) the

spread of infection. The current rates of vaccination against VO are insufficient to significantly reduce the incidence rate, but changes have been noted in the structure of population immunity associated with an increase in the proportion of immune individuals due to vaccinated young children. A decrease in the proportion of those immune to rubella among children aged 7-14 years (from 2018 to 2023) subject to two doses of the vaccine during the COVID-19 pandemic indicates the risks of infection in older schoolchildren and young adults in the future.

**Key words:** chickenpox; rubella; population immunity; vaccination; morbidity

**For citation:** Nozdracheva A.V., Karazhas N.V., Gotvyanskaya T.P., Rybalkina T.N., Kabikova O.F., Pulnova N.L., Semenenko A.V., Sipacheva N.B., Afonin S.A., Nikolaeva O.G. Importance of assessing population immunity using the example of infections with different vaccine prevention strategies. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29 (3): 140-148 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-3-140-148>

**For correspondence:** Anna V. Nozdracheva, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123 098, Moscow, Russia, e-mail: meddy@inbox.ru.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Financing.** The study was supported by State Assignment No. 1023022600018-1-3.3.9;3.5.2.

**Information about authors:**

Nozdracheva A.V.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8521-1741">https://orcid.org/0000-0002-8521-1741</a> ;
Karazhas N.V.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-3840-963X">https://orcid.org/0000-0003-3840-963X</a> ;
Gotvyanskaya T.P.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-0814-2666">https://orcid.org/0000-0002-0814-2666</a> ;
Rybalkina T.N.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-2083-5307">https://orcid.org/0000-0003-2083-5307</a> ;
Kabikova O.F.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-3110-8095">https://orcid.org/0000-0003-3110-8095</a> ;
Pulnova N.L.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8040-9580">https://orcid.org/0000-0002-8040-9580</a> ;
Semenenko A.V.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-7027-3547">https://orcid.org/0000-0001-7027-3547</a> ;
Sipacheva N.B.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-7354-2885">https://orcid.org/0000-0002-7354-2885</a> ;
Afonin S.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-4794-3351">https://orcid.org/0000-0002-4794-3351</a> ;
Nikolaeva O.G.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-0429-8137">https://orcid.org/0000-0002-0429-8137</a> .

Received 25.07.2024

Accepted 11.09.2024

Published 01.10.2024

**Актуальность.** Массовая вакцинация населения против актуальных инфекций направлена на защиту третьего звена эпидемического процесса – восприимчивого организма, за счет формирования протективного уровня популяционного иммунитета, препятствующего возникновению и распространению соответствующих заболеваний, даже в случае заноса возбудителя на территорию страны. Выработка специфических антител класса IgG на сегодняшний день является надежным критерием защиты от инфекции при встрече с возбудителем инфекции, а долевое распределение среди групп населения лиц с разным уровнем указанных антител позволяет оценить риски распространения инфекции в популяции. Для изучения популяционного иммунитета используют лабораторные методы серологического контроля, позволяющие рассчитать долю серонегативных (не иммунных) и серопозитивных (иммунных) лиц к управляемым инфекциям. При этом наличие антител на уровне выше защитного не является абсолютной гарантией невосприимчивости макроорганизма, так как защищенность организма обеспечивается не только гуморальным, но и клеточным иммунитетом. Методы оценки специфического клеточного иммунитета в настоящее время достаточно сложны и связаны со значительными трудовыми затратами, поэтому не находят широкого применения в практике. Однако согласно действующим нормативным документам, защитным является уровень специфических IgG антител (МЕ/мл) в сыво-

ротке крови, выше минимального положительного, определяемого согласно инструкции по применению используемой тест-системы<sup>1</sup>.

В зависимости от эпидемиологических особенностей инфекционного заболевания и арсенала вакцинных препаратов стратегия и тактика вакцинопрофилактики может отличаться. Так, внедрение массовой вакцинации в отношении широко распространенной инфекции обычно происходит поэтапно – вначале законодательно вводится вакцинация групп риска, а затем при условии эффективности такого подхода – обязательная вакцинация в рамках национального календаря профилактических прививок [1]. При этом структура популяционного иммунитета претерпевает изменения: увеличивается доля иммунных лиц среди определенных групп риска в первую очередь вакцинируемых, а заболеваемость смещается на другие группы, в которых доля неиммунных больше. Нужно заметить, что на уровень регистрируемой заболеваемости могут влиять и другие факторы. Это было продемонстрировано во время пандемии COVID-19, когда заболеваемость практически всеми воздушно-капельными инфекциями снизилась из-за введения беспрецедентного по своему объему перечня профилактических и ограничительных мероприятий. Одной из немногих инфекций, заболева-

<sup>1</sup>МУ 3.1.2943-11 "Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит b)"

емость которой в 2022 г. имела тенденцию к росту, в то время как регистрировали единичные случаи заболеваемости прочими воздушно-капельными инфекциями, в т.ч. управляемыми при помощи вакцинопрофилактики (управляемыми инфекциями), стала ветряная оспа (ВО). Так, в 2022 г. показатель заболеваемости этой инфекцией увеличился в 1,7 раза в Москве, а в среднем по РФ – 1,2 раза по сравнению с предыдущим годом, и составил 524,71 и 441,10 на 100 тыс. населения соответственно. Однако, указанные уровни заболеваемости, тем не менее, были ниже, чем до начала пандемии COVID-19 и введения массовых ограничительных мероприятий (559,1 и 487,1 на 100 тыс. населения соответственно в РФ и Москве).

Несмотря на то, что в 1970-1980 гг. разработаны эффективные иммунобиологические препараты (в Японии), вакцинация против ВО относительно недавно внесена в региональный календарь профилактических прививок некоторых регионов РФ, в том числе Москвы (в 2009 г.). С 2014 г. вакцинация внесена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (группы риска) [2]. Так как первая встреча с возбудителем ВО *Varicella Zoster virus (VZV)* происходит в детском дошкольном возрасте, а доля указанной возрастной группы в структуре общей заболеваемости составляет порядка 70%, то вакцинация направлена в первую очередь на создание невосприимчивости именно в этой группе [3, 4].

В соответствии со Стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. запланировано внедрение вакцинации против ВО в Национальный календарь профилактических прививок с 2023 г., однако впоследствии Распоряжением Правительства РФ от 15 февраля 2023 г. № 343-р срок был перенесен на 2027 г. Нужно отметить, что в настоящее время отечественная вакцина для профилактики ВО отсутствует. Усилия в борьбе с ВО связаны со значительным бременем для здоровья населения и, как следствие, с большим экономическим ущербом. В 2022 г. в структуре инфекционной заболеваемости населения Москвы без учета гриппа, ОРВИ и коронавирусной инфекции COVID-19 наибольший удельный вес приходился на ВО – 83,3%. По результатам рейтингового анализа величины экономического ущерба, ежегодно проводимого Федеральной службой Роспотребнадзора, ВО занимает второе место после ОРВИ (без учета туберкулеза, ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов, COVID-19), что в 2022 г. составило 29 166 782,2 тыс. руб.

Одним из ярких примеров по организации успешной практики по вакцинации населения, является борьба с распространением краснухи. Прививание от этой инфекции в России регламентировано Национальным календарем профилактических прививок с 1997 г. (когда еще отсутствовала отечественная вакцина), а достижение высокого охвата населения (95% и выше) с 2013 г. привело к снижению заболеваемости до единичных случаев (в 2022 году такие случаи не регистрировали). По различным источникам в довакцинальный период ежегодно в России регистрировалось от 145 до 585 тысяч больных краснухой [5]. При этом

данные официальной статистики лишь частично отражали уровень заболеваемости этой инфекцией, т.к. большинство стертых и инapparантных форм болезни (которые встречаются в 30-40% случаев краснухи) фактически не учитывались. Тем не менее, всеобщая вакцинация и активный эпидемиологический надзор за этой инфекцией, направленная, прежде всего, на профилактику врожденных форм заболевания, оказались чрезвычайно эффективными. По итогам 8-го совещания Европейской региональной комиссии по верификации элиминации кори и краснухи (12-14 июля 2019 г.) установлено, что эндемичная передача вируса краснухи была прервана на территории РФ на протяжении 36 месяцев, что позволило констатировать достижение элиминации заболевания [6].

ВО и краснуха имеют ряд общих характеристик, обе они являются вирусными высоко контагиозными «детскими инфекциями», т.е. первая встреча с их возбудителем происходит в раннем возрасте, поэтому и первое введение вакцины предусмотрено детям до начала посещения детских дошкольных учреждений (в возрасте 12 месяцев)<sup>3</sup>. Так, по состоянию на сегодняшний день доля детей дошкольного возраста в возрастной структуре заболеваемости ВО составляет 70% [7]. При высокой распространенности среди населения инфекция чаще всего протекает в легкой форме, тем не менее, встречаются и тяжелые формы заболевания вплоть до смертельного исхода. Так, в 2023 г. семь случаев заболевания (все среди детей) закончились смертельным исходом<sup>3</sup>.

Одной из отличительных особенностей ВО является – наличие длительной персистенции вируса в организме. Высокий уровень специфических антител IgG в сыворотке крови сопровождается низкими показателями клеточного иммунитета, что не позволяет должным образом подавлять репликацию вируса, в то время как иммунитет к вирусу краснухи является стерильным [8, 9]. В связи с этим у 10 - 20% пациентов старших возрастных групп ВО имеет рецидивирующий характер даже при наличии высоких титров анти-*VZV*, что проявляется в виде опоясывающего герпеса (лишай) [4, 5]. Тем не менее, известно, что главной функцией специфических к *VZV* антител является нейтрализация вируса, а их продукция возникает в результате встречи с возбудителем, в том числе при введении вакцины [10]. Установлена прямая коррелятивная связь между концентрацией специфических к *VZV* иммуноглобулинов IgG в крови инфицированных и отсутствием клинически выраженной инфекции [11]. У пожилых людей с высокими титрами IgG к этому вирусу в крови риск развития ВО, как правило, минимален. Полагают, что повторное заражение *VZV* может быть обусловлено низкими концентрациями в крови вирусспецифических высокоаффинных IgG и (или) нарушением процесса «созревания» их аффинности. Любой неблагоприятный фактор внутренней и внешней среды, влияющий на клеточный иммунитет, может стать триггером реактивации инфекции.

Статистическое наблюдение за опоясывающим герпесом в Российской Федерации осуществляется с 2019 г. и в 2022 г. показатель заболеваемости составил 11,4

<sup>2</sup>Государственный доклад о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Российской Федерации в 2022 году

<sup>3</sup>Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 04.03.2022 г. «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и регионального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

на 100 тыс. населения при этом два случая закончились смертельным исходом. Наряду с организацией полного статистического учета заболевших ВО лиц одними из приоритетных научно-практических задач, решение которых предполагается для научного обоснования введения полноценной иммунопрофилактики, является проведение планового и экстренного серологического контроля коллективного иммунитета детского и взрослого населения на основе использования единого метода (иммуноферментного анализа – ИФА), а также учет серонегативных лиц<sup>4</sup>. В отношении краснухи также осуществляется мониторинг популяционного иммунитета среди достоверно привитых лиц, а также без учета прививочного анамнеза у лиц старше 45 лет<sup>5</sup>.

**Цель исследования:** оценить состояние популяционного иммунитета к управляемым вирусным инфекциям с разной стратегией вакцинопрофилактики (ВО и краснухе) в динамике за период с 2019 по 2023 г. по материалам банка сывороток крови.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ заболеваемости проведен с использованием данных официальной статистики о заболеваемости ВО и краснухой за период с 2010 по 2023 г. (Форма статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Показатели заболеваемости в группах 7-14 и 15-17 были рассчитаны с использованием данных форм статистической отчетности в группах детей 15-17 лет и до 6 лет, а также данных о численности населения в Москве за период с 2015 по 2023 г. (Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области: <https://77.rosstat.gov.ru/>).

Для проведения серологических исследований использован материал из коллекции образцов сывороток крови ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России от условно-здорового населения Москвы в возрасте от 0 до 70 лет (N=360), собранный в 2019 году (N=180) и в 2023 году (N=180). Среди обследованных лиц доленое распределение мужчин и женщин составило 48% и 52% соответственно, детей в возрасте до 17 лет и взрослых старше 18 лет – 50% и 50% соответственно. Прививочный анамнез обследованных лиц не был известен. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) биообразцы исследованы на наличие специфических антител класса IgG к возбудителям ветряной оспы (ВО) (*Varicella Zoster virus (VZV)*) и краснухи с использованием соответствующих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест». При этом положительными к вирусу краснухи считали образцы с уровнем антител выше 10 МЕ/мл. В отношении возбудителя ВО образцы считали положительными, если значение оптической плотности (ОП) в них было больше или равно критического значения (ОП<sub>крит</sub>), которое рассчитывали по формуле: ОП<sub>крит</sub> = ОП<sub>срК</sub> + 0,3, где ОП<sub>срК</sub> – среднее значение оптической плотности в лунках с отрицательным кон-

трольным образцом.

Для проведения статистической обработки полученных данных использованы 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 ВО 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). Для оценки достоверности различий исследуемых показателей применен t-тест (критерий Стьюдента) и  $\chi^2$  с чувствительностью  $p < 0,05$ . Достоверность аппроксимации определяли по коэффициенту аппроксимации ( $R^2$ ), который оценивали в соответствии со следующим неравенством: если  $R^2 > 0,5$ , то аппроксимацию считали удовлетворительной.

**Результаты. Анализ заболеваемости населения.**

В г. Москве в течение пяти лет до начала пандемии новой коронавирусной инфекции, уровень заболеваемости ВО был относительно стабилен и имел небольшую тенденцию к снижению. Тем не менее, в 2019 г. показатель заболеваемости достиг максимального значения (487,1 на 100 тыс. населения), что в соответствии с данными статистического наблюдения отражало общую эпидемическую ситуацию по РФ (559,1 на 100 тыс. населения). Беспрецедентные по своему масштабу противоэпидемические и профилактические мероприятия в отношении COVID-19 стали причиной некоторого снижения заболеваемости ВО в 2020-2021 гг., однако уже в 2022 г. в Москве она вновь приобрела тенденцию к росту и достигла максимального значения за исследуемый нами период в 2023 г. (537,8 на 100 тыс. населения). Среднероссийский показатель при этом оказался несколько ниже и составил 517,0 на 100 тыс. населения.

Заболеваемость ВО по сей день определяется именно детским населением, а показатель в возрастной группе до 17 лет традиционно в несколько раз превышает таковой среди совокупного населения. Так, например, за период с 2015 по 2023 г. средний показатель заболеваемости среди детей до 17 лет составил 2092,1 на 100 тыс. населения против 370,9 на 100 тыс. среди общего населения. На рисунке 1 видно, что за период исследования в структуре детской заболеваемости максимальный уровень наблюдался в группе детей 3-6 лет, что очевидно связано с активным вовлечением ее в эпидемический процесс при посещении организованных коллективов детских садов. На пиках общей заболеваемости в 2019 и 2023 гг. в указанной возрастной группе также регистрировали максимальные значения: 5785,3 и 5970,2 на 100 тыс. населения. Нужно отметить, что в 2022 г. рост заболеваемости детей 3-6 лет (6183,1 на 100 тысяч населения) стал своего рода предвестником грядущего нарастания среди совокупного населения в 2023 г.

Данные официальной статистики о распространенности еще одной формы ВО -опоясывающего лишая стали доступны с 2019 г., когда показатель составил 8,69 на 100 тыс. населения в Москве и 13,1 – в РФ. К 2023 г. он несколько вырос и составил 13,67 и 16,0 на 100 тыс. населения соответственно. Среди детского

<sup>4</sup>МР 3.1.0224-20. 3.1. «Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом *Varicella Zoster* (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 14.12.2020)».

<sup>5</sup>МУ 3.1.2943-11 "Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит b)"

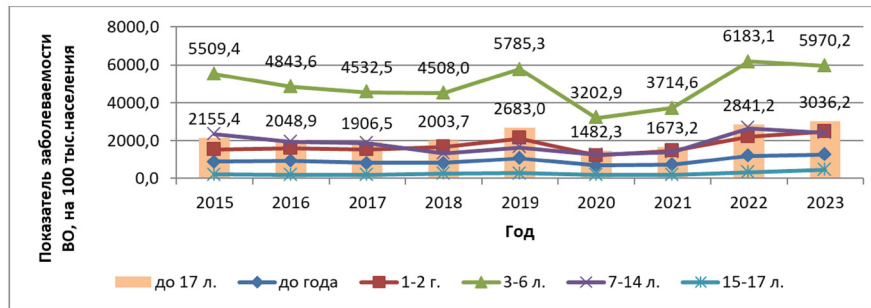


Рис. 1. Возрастная структура заболеваемости детей ВО в Москве за период с 2015 по 2023 год.

\*значения показателя заболеваемости среди детей возрастных групп 7-14 лет и 15-17 лет рассчитаны с использованием значений имеющихся в Форме 2 статистической отчетности и данных о численности населения по возрастным группам по информации Росстата.

населения случаи заболевания опоясывающим лишаем встречаются достаточно редко, тогда как основное бремя инфекции приходится на возрастную группу старше 45 лет, что обусловлено особенностями патогенеза инфекции.

В противовес ВО в отношении краснухи вот уже несколько последних лет наблюдается эпидемическое благополучие. Так в 2019 г. было зарегистрировано всего два случая краснухи в Москве из 34 по РФ (показатель составил 0,02 на 100 тыс. населения). Согласно данным статистической отчетности заболеваемость краснухой в стране определяется взрослым населением, например в 2019 г. 32 из 34 заболевших ею человека были в возрасте старше 18 лет. После окончания пандемии COVID-19 эпидемическая ситуация по этой инфекции улучшилась – в стране было зарегистрировано всего три случая заболевания у взрослых проживающих в Москве в 2023 г.

### Результаты серологических исследований

По данным серологического исследования установлено, что в 2019 г. иммунными к вирусу VZV были 71,7% [66,7- 76,3%] обследованных лиц. При этом распространенность специфических антител IgG имела тенденцию к увеличению с возрастом. Так, минимальная доля серопозитивных (31,3% [22,2-41,5%]) выявлена в возрастной группе 3-6 лет, которая, как было показано выше, определяет заболеваемость ВО и является основным «горючим материалом» для распространения этой инфекции (Рисунок 2). Напротив, в группах 26-35 и 36-45 лет все обследованные лица были иммунными. Тем не менее, начиная с 46 лет наблюдалось некоторое снижение доли серопозитивных, что вероятно свидетельствует об утрате специфических IgG и проявляется регистрацией случаев опоясывающего лишая.

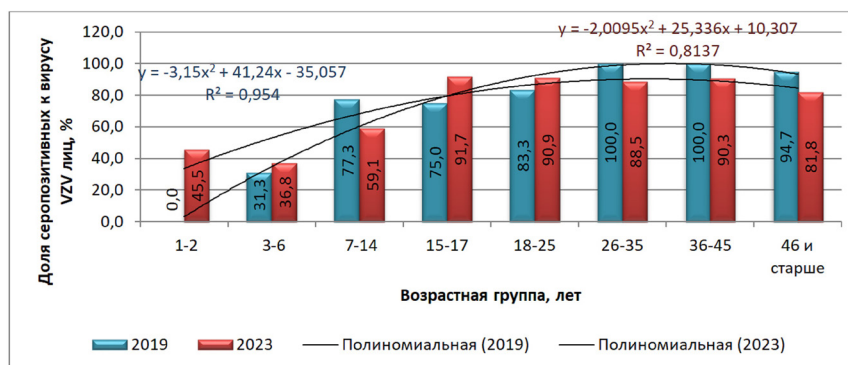


Рис. 2. Долевое распределение иммунных к VZV среди обследованных лиц разных возрастных групп.

В 2023 г., по окончании пандемии COVID-19, ситуация несколько изменилась, наметились противоположные тенденции среди детского и взрослого населения. Показано, что доля серопозитивных к вирусу VZV статистически достоверно увеличилась ( $p < 0,05$ ) за счет молодежи возрастных групп до 6 лет и 15-25 лет, в среднем составив 83,5% (77,1-86,3%). Исключением стали школьники 7-14 лет, среди которых доля серопозитивных напротив снизилась и составила 75,6% ( $p < 0,05$ ). При этом в возрастных группах старше 25 лет в 2023 г. произошло статистически значимое уменьше-

ние доли иммунных по сравнению с 2019 г.

Очевидно, что за период исследования лица, обследованные в 2019 г., перешли в следующую возрастную группу в 2023 г. Так, например, дети в возрасте 7-14 лет в 2023 г. находились в группе 3-6 лет в 2019 г. В этой связи для создания более полной картины популяционного иммунитета, мы сопоставили полученные данные за период исследования с учетом продемонстрированного возрастного смещения. Из рисунка 3 видно, что в возрастных группах до 25 лет происходило активное накопление иммунных лиц с макси

мальным значением в группе 1-2 года, в то время как в более старшем возрасте наблюдалось уменьшение иммунной прослойки, что очевидно способствует

реактивации инфекции в виде опоясывающего лишая и согласуется с данными о распространенности этой формы инфекции.

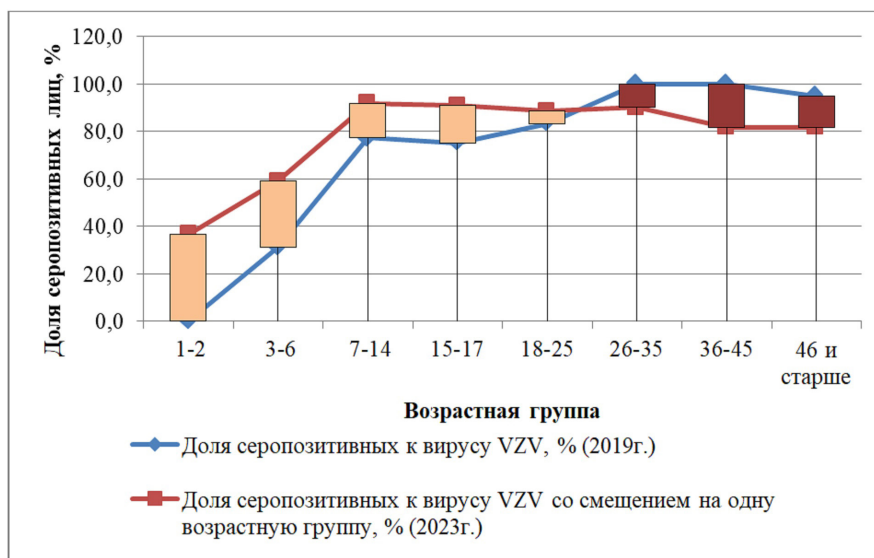


Рис. 3. Долевое распределение иммунных к VZV среди обследованных лиц разных возрастных групп с учетом их возрастного перехода за период исследования.

По результатам исследования распространенности специфических антител IgG к вирусу краснухи установлено наличие значительной большей по сравнению с ВО доли иммунных среди обследованных лиц, среднее значение которой составило 81,3% [77,7-84,6%] в

2018 г. и 89,4% [85,8-92,4%] в 2023 г. (различия средних были статистически достоверными при  $p < 0,05$ ). Исключением стала группа 15-17 лет в 2023 г., где она составила 91,7% и 82,0% в отношении ВО и краснухи соответственно.

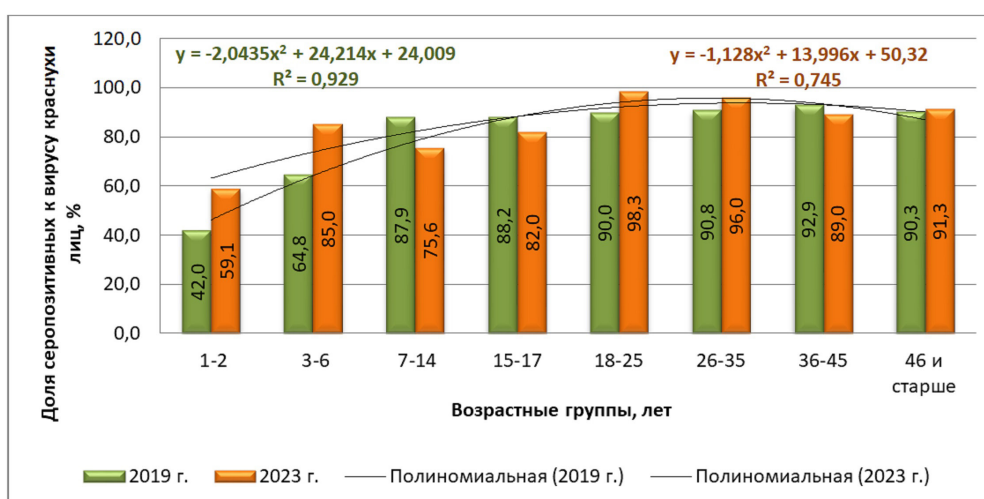
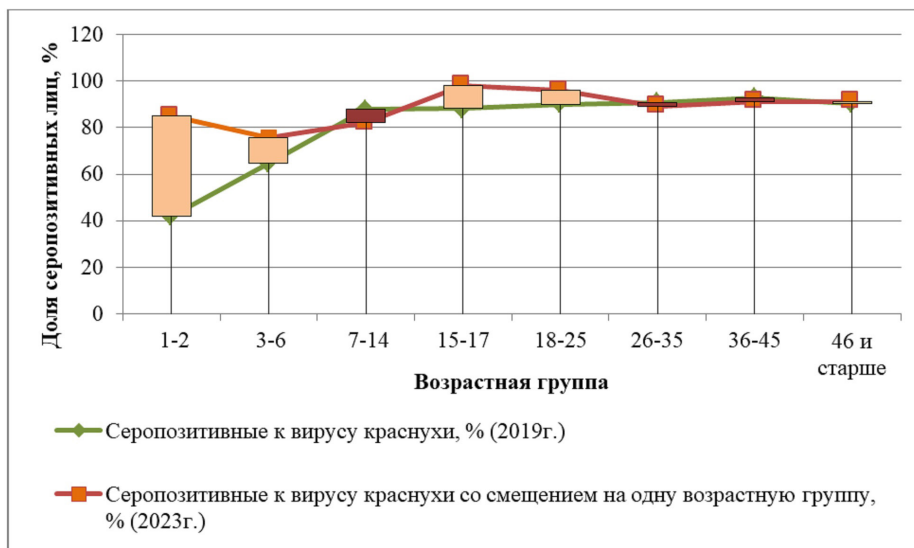


Рис. 4. Долевое распределение иммунных к возбудителю краснухи среди обследованных лиц разных возрастных групп.

При этом нужно отметить, что увеличение иммунной к вирусу краснухи прослойки за период исследования связано, прежде всего, с детьми в возрасте 1-2 и 3-6 лет и молодыми взрослыми 18-35 лет.

По результатам анализа изменений в структуре популяционного иммунитета за период исследования с учетом естественного возрастного перехода по анало-

гии с ВО (рисунок 5) в отношении краснухи определена несколько иная ситуация. Видно, что в возрасте до 6 лет происходило активное пополнение популяции иммунными детьми за счет подлежащих вакцинации, что объективно подтверждается практически полным отсутствием случаев краснухи среди детей в этот период.



**Рис. 5.** Долевое распределение иммунных к возбудителю ВО среди обследованных лиц разных возрастных групп с учетом из возрастного перехода за период исследования.

За период исследования доля иммунных к вирусу краснухи была достоверно больше, чем к вирусу *VZV*, за исключением группы 7-17 лет в 2023 г., где она составила 75,6% и 87,9% соответственно. По всей видимости, это связано с активным вовлечением детей указанного возраста в эпидемический процесс ВО после возобновления работы детских садов и школ по прошествии пандемии COVID-19. При сопоставлении данных рисунков 3 и 5 видно, что накопление иммунных к краснухе лиц происходит в основном за счет детей самого раннего возраста- 1-2 года, которые подлежат первому введению соответствующей вакцины. При этом после достижения возраста 25 лет снижение распространенности специфических антител не наблюдается, а напротив – в небольшом проценте доля иммунных лиц даже увеличивается, что с одной стороны связано со стойкостью постпрививочного иммунитета, а с другой – наличием стойкого постинфекционного иммунитета у взрослых, рожденных до начала массовой вакцинации против краснухи.

**Обсуждение.** Полученные данные иллюстрируют теоретические представления о значении популяционного иммунитета для предотвращения (ограничения) распространения высоко контагиозной инфекции. Ввиду того, что ВО является инфекцией с очень высокой контагиозностью, колеблющейся по данным ВОЗ от 61 до 100% ( $R_0=12-18$ ) [3], то расчетный уровень популяционного иммунитета, необходимый для ограничения ее распространения должен составлять порядка 90%. Краснуха является инфекцией менее контагиозной ( $R_0=7-8$ ) [12], вследствие чего доля иммунных в популяции, способная резко ограничить (прекратить) распространение инфекции должна составлять 85,7- 87,5%. На достижение указанных уровней ориентируется система мер по организации и проведению вакцинации. Наличие биобанка сывороток крови позволило провести серологические исследования состояния популяционного иммунитета к *VZV* и возбудителю краснухи среди разных возрастных групп населения с учетом разной

стратегии и тактики вакцинации и определить причину выявленной тенденции к росту заболеваемости ВО среди населения на фоне ограничительных мер в рамках борьбы с COVID-19.

Из полученных данных серологического исследования видно, что в возрастных группах (15-17 лет, 18-25 лет), где уровень серопозитивных был порядка 90% – регистрировалась низкая заболеваемость ВО. Очевидно, что небольшая доля серопозитивных в возрастных группах 1-2 и 3-6 лет не может препятствовать циркуляции возбудителя, что объективно подтверждается высокой заболеваемостью. При этом в указанных группах детей за период исследования происходило активное накопление иммунных. Если в группе 3-6 лет главенствующую роль в этом играет вовлечение детей в эпидемический процесс при посещении детских коллективов, даже при условии, что при пандемии COVID-19 они имели меньшее эпидемическое значение, то увеличение доли иммунных среди детей 1-2 года в больших масштабах при отсутствии посещения организованных коллективов, может быть обусловлено только вакцинацией. Заметим, что в отношении краснухи, вакцинация от которой предусмотрена национальным календарем профилактических прививок, произошло сопоставимое с ВО накопление иммунных в возрастной группе 1-2 года. Тем не менее, недостаточная иммунная прослойка, сформировавшаяся после перенесенной инфекции и частично после вакцинации, среди детей 3-6 лет не может ограничить распространение ВО. В группе подростков 15-17 лет доли иммунных к ВО и краснухе были вполне сопоставимы, но очевидно обеспечены разными факторами (вовлечением в эпидемический процесс и вакцинацией соответственно). Тем не менее, активная циркуляция возбудителя ВО в отличие от краснухи обеспечивает регистрацию случаев первой из них в указанной группе. Рост заболеваемости ВО в 2022 г. на фоне снижения заболеваемости другими управляемыми инфекциями объясняется с одной стороны недостаточным для ограничения ее распространения до-

ли иммунных (среди лиц до 18 лет меньше 90%), а с другой - очень высокой контагиозностью инфекции по сравнению не только с краснухой, но и с COVID-19.

Увеличение доли неиммунных к VZV лиц в возрасте 45 лет и старше подтверждает данные научной литературы о том, что утрата специфических иммуноглобулинов IgG к возбудителю ветряной оспы - один из основных факторов, определяющих заболеваемость опоясывающим лишаем [4]. Так известно, что заболеваемость опоясывающим герпесом колеблется от 1,2 до 3,4 на 1000 человек в год среди молодых здоровых людей старше 25 лет, в то время как заболеваемость среди пациентов старше 65 лет составляет от 3,9 до 11,8 на 1000 человек в год [13]. Кроме того, по данным научной литературы, отмечен некоторый рост заболеваемости среди взрослых, что авторы связывают с варьированием уровней охвата вакцинацией детей на этапе «становления» всеобщей вакцинации против ВО [7]. Таким образом, очевидно, что необходимо скорейшее достижение действительно высокого охвата вакцинацией в условиях, когда существуют не только живые, но и рекомбинантные вакцины. По современным оценкам, включающим данные мета-анализа 22 исследований с участием более 9 миллионов участников, эффективность указанных препаратов для профилактики ВО и опоясывающего герпеса составляет 45,9% (95% ДИ: 42,2, 49,4%) для живой вакцины и 79,3% (95% ДИ: 57,6; 89,7%) для рекомбинантной вакцины [14, 15].

При этом позитивный настрой в отношении перспектив массовой вакцинации должен быть подкреплен рациональным подходом к производству соответствующих иммунобиологических препаратов, что связано с вирусологическими особенностями возбудителя. Так, в 2006 г. опубликованы данные о штаммах VZV, относящихся к категории «ускользающих» мутантов, которые не взаимодействуют с вируснейтрализующими моноклональными антителами, что существенно затрудняет серологическую диагностику инфекции [12]. Выяснилось, что мутантные штаммы фенотипически отличаются от обычных вирусов и лучше размножаются *in vitro* и *in vivo*. Предполагается, что эти штаммы могут вызывать у человека более тяжелые формы VZV-инфекции, чем обычные дикие вирусы.

Регистрируемое эпидемическое благополучие по краснухе подтверждается результатами серологического исследования. При регистрации спорадической заболеваемости накопление иммунных в популяции обеспечивается, в первую очередь, эффективной вакцинацией, а высокий уровень популяционного иммунитета у взрослых складывается, в том числе, из переболевших этой инфекцией лиц еще до начала всеобщей вакцинации [16]. Тем не менее, обнаруженное за период исследования с 2019 по 2023 г. снижение доли иммунных среди детей в возрасте 7-14 лет, подлежащих первому и второму введению соответствующей вакцины во время пандемии (2019 -2022 гг.), свидетельствует о рисках заболеваемости старших школьников и молодых взрослых в будущем. Нужно отметить, что по нашим данным группа младших школьников и подростков является уязвимой в отношении распространения и других управляемых инфекций [17-20]. Кроме того, известно, что в связи с началом пандемии COVID-19 в 2020 г. временно была приостановлена вакцинация

населения<sup>1,2</sup>, что также могло неблагоприятным образом отразиться на популяционном иммунитете [7, 21].

**Заключение.** Наличие коллекции образцов сывороток крови позволило нам оценить состояние популяционного иммунитета к ВО и краснухе в динамике с 2019 по 2023 г.

Темпы существующей вакцинации против ВО конечно же недостаточны и пока не отражаются объективно в значимом снижении заболеваемости, однако в структуре популяционного иммунитета к возбудителю ВО тем не менее наметились изменения, связанные по всей видимости, с накоплением иммунных за счет привитых. Для уточнения этого вопроса необходимо проведение дальнейших исследований и изучение распределения серопозитивных и серонегативных среди лиц с учетом прививочного анамнеза.

По результатам исследования выявлена основная группа риска по заболеваемости краснухой на сегодняшний день. Именно в группе школьников необходимо проведение мероприятий по «подчищающей» и «догоняющей» вакцинации, несмотря на данные официальной статистики о высоком охвате вакцинацией. При отсутствии внимания компетентных организаций к этой группе населения и в условиях заноса возбудителя краснухи на территорию страны может возобновиться активная регистрация местных случаев.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Михеева И.В. Реализация программы иммунизации в Российской Федерации на современном этапе: вызовы, возможности, перспективы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 6: 3-10.
2. Филиппов О.В., Большакова Л.Н., Елагина Т.Н., Новикова Ю.Б., Шаповалова Р.Ф., Аристова А.М. Региональный календарь профилактических прививок в Москве: история, развитие, перспективы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(4):63-75. Doi:10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75
3. Фам Х.Ф., Сидоров А.В., Милованова А.В., Антонова Т.П., Лисаков А.Н., Нагиева Ф.Г., Алаторцева Г.И., Свитич О.А., Казанова А.С., Лавров В.Ф., Зверев В.В. Новый подход к диагностике *Varicella Zoster*-вирусной инфекции с использованием ПЦР в режиме реального времени. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016;15(5):52-58. Doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-52-58
4. Лавров В.Ф., Свитич О.А., Казанова А.С., Кинкулькина А.Р., Зверев В.В. *Varicella Zoster*-вирусная инфекция: иммунитет, диагностика и моделирование *in vivo*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019; 96(4): 82-89. Doi: 10.36233/0372-9311-2019-4-82-89
5. Болотовский В. М., Михеева И. В., Лыткина И. Н., Шаханина И. Л. Корь, краснуха, эпидемический паротит: единая система управления эпидемическими процессами. М.: Москва, 2004.
6. Всемирная организация здравоохранения: Корь- Европейский Регион. Корь в Европе: рекордное число заболевших и рекордные показатели иммунизации. Копенгаген, 7 февраля 2019 г. ЕРБ ВОЗ *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18(1): 66.
7. Афонина Н.М., Михеева И.В. Влияние вакцинопрофилактики на заболеваемость ветряной оспой в России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99(6): 651-660. Doi: 10.36233/0372-9311-338
8. Gershon A.A., Gershon M.D.. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2013, 26(4): 728-743
9. Suenaga T., Matsumoto M., Arisawa F. Sialic Acid on Varicella-Zos-

<sup>1</sup>Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора) от 25.03.2020 №02/5067-2020-23 «О приостановлении вакцинации в субъектах».

<sup>2</sup>Письмо руководителя Роспотребнадзора по г.Москве от 30.04.2020г. № 01-00334-17 «Об организации вакцинации в плановом порядке и по эпидемическим показаниям в условиях распространения COVID-19».



- ter Virus Glycoprotein B Are Required for Cell-Cell Fusion. *J Biol Chem.* 2015, 290(32): 19833-19843
- Park S.Y., Kim J.Y., Kim J.A. Diagnostic Usefulness of Varicella-Zoster Virus Real-Time Polyme-rase Chain Reaction Analysis of DNA in Saliva and Plasma Specimens From Patients With Herpes Zoster. *J Infect Dis.* 2017; 217(1): 51-57
  - Li Y., Zhu B. Genotyping of clinical varicella-zoster virus isolates collected from Yunnan in Southwestern China. *Biomed Rep.* 2016; 4(2): 209-214
  - Guide for Comprehensive Immunization Programme Reviews including Vaccine Post-Introduction Evaluations. – Geneva: World Health Organization, 2017.
  - Nair P.A., Patel B.C. Herpes Zoster. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2023; 1: Bookshelf ID: NBK441824.
  - Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями. Ветряная оспа. Всемирная организация здравоохранения. 2018 г. 15 с. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd\\_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/22-who-surveillance/vpd-22-varicella-russian-r1.pdf?sfvrsn=60ab2518\\_10&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/22-who-surveillance/vpd-22-varicella-russian-r1.pdf?sfvrsn=60ab2518_10&download=true)
  - Ulaszewska M., Merelie S., Sebastian S., Lambe T. Preclinical immunogenicity of an adenovirus-vectored vaccine for herpes zoster. *Hum Vaccin Immunother.* 2023; 19(1): 2175558. Doi: 10.1080/21645515.2023.2175558
  - Готвянская Т.П., Ноздрачева А.В., Русакова Е.В., Евсеева Л.Ф., Николаева О.Г., Полонский В.О., Семенов Т.А. Состояние популяционного иммунитета в отношении инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, у медицинских работников (по материалам банка сывороток крови). *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2016; 3: 8-16.
  - Семенов Т.А., Ежлова Е.Б., Ноздрачева А.В., Русакова Е.В. Особенности проявлений эпидемического процесса кори в Москве в 1992 - 2014 годах. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2015; 14(6):16-22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-6-16-22>
  - Ноздрачева А.В., Асатрян М.Н., Рыбак Л.А., Волошкин А.А., Семенов А.В. Совершенствование информационного обеспечения расследования случаев кори с применением новых программных средств. *Санитарный врач.* 2022; 5: 316-325. DOI: 10.33920/med-08-2205-01
  - Ноздрачева А.В., Семенов Т.А., Асатрян М.Н., Шмыр И.С., Ершов И.Ф., Соловьев Д.В., Глиненко И.М., Кузин С.Н. Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019; 18 (2): 18-26. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26
  - Кочетова Е.О., Шамшева О.В., Полеско И.В., Семенов А.В., Майорова О.А., Белякова В.В., Горев В.В. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита в у детей и лиц молодого возраста. *Лечащий врач.* 2023; 26 (6): 7-15. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001
  - Семенов Т.А., Ноздрачева А.В. Анализ и перспективы развития эпидемической ситуации по кори в условиях пандемии COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2021; 20 (5): 21-31. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-21-31
  - (In Russ.)
  - Lavrov V.F., Svitich O.A., Kazanova A.S., Kinkulkin A.R., Zverev V.V. Varicella Zoster virus infection: immunity, diagnosis and modelling in vivo. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2019; 96(4):82-89. Doi: 10.36233/0372-9311-2019-4-82-89. (In Russ.)
  - Bolotovskiy V. M., Mikheeva I. V., Lytkina I. N., Shkhanina I. L. Measles, rubella, mumps: a unified system for managing epidemic processes. M.: Moscow, 2004. (In Russ.)
  - World Health Organization: Measles - European Region. Measles in Europe: record number of cases and record immunization rates. Copenhagen, February 7, 2019/ WHO/Europe. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika.* 2019; 18(1): 66.
  - Afonina N.M., Mikheeva I.V. The effect of preventive vaccination on chickenpox incidence in Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2022; 99(6): 651-660. Doi: 10.36233/0372-9311-338 (In Russian)
  - Gershon M.D. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2013, 26(4): 728-743.
  - Suenaga T., Matsumoto M., Arisawa F. Sialic Acid on Varicella-Zoster Virus Glycoprotein B Are Required for Cell-Cell Fusion. *J Biol Chem.* 2015, 290(32): 19833-19843.
  - Park S.Y., Kim J.Y., Kim J.A. Diagnostic Usefulness of Varicella-Zoster Virus Real-Time Polyme-rase Chain Reaction Analysis of DNA in Saliva and Plasma Specimens From Patients With Herpes Zoster. *J Infect Dis.* 2017, 217(1): 51-57.
  - Li Y., Zhu B. Genotyping of clinical varicella-zoster virus isolates collected from Yunnan in Southwestern China. *Biomed Rep.* 2016; 4(2): 209-214.
  - Guide for Comprehensive Immunization Programme Reviews including Vaccine Post-Introduction Evaluations. – Geneva: World Health Organization, 2017.
  - Nair P.A., Patel B.C. Herpes Zoster. 2023. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*. 2023; (1): Bookshelf ID: NBK441824
  - Surveillance standards for controlled infections. Chickenpox. The World Health Organization. 2018, 15 p. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd\\_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/22-who-surveillance/vpd-22-varicella-russian r1.pdf?sfvrsn=60ab2518\\_10&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/22-who-surveillance/vpd-22-varicella-russian r1.pdf?sfvrsn=60ab2518_10&download=true)
  - Ulaszewska M., Merelie S., Sebastian S., Lambe T. Preclinical immunogenicity of an adenovirus-vectored vaccine for herpes zoster. *Hum Vaccin Immunother.* 2023; 19(1): 2175558. Doi: 10.1080/21645515.2023.2175558
  - Gotvyanskaya T.P., Nozdracheva A.V., Rusakova E.V., Evseeva L.F., Nikolaeva O.G., Polonsky V.O., Semenenko T.A. The state of population immunity in relation to infections controlled by means of specific prevention in medical workers (based on materials from the blood serum bank). *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2016; 3: 8-16. (In Russ.)
  - Seменов Т.А., Ежлова Е.Б., Ноздрачева А.В., Русакова Е.В. Manifestation Features of the Measles Epidemic Process in Moscow in 1992 - 2014. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika.* 2015; 14(6):16-22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-6-16-22> (In Russ.)
  - Nozdracheva A.V., Asatryan M.N., Rybak L.A., Voloshkin A.A., Semenenko A.V. Improving information support for the investigation of measles cases using new software tools. *Sanitarnyy vrach.* 2022; 5: 316-325. DOI: 10.33920/med-08-2205-01 (In Russ.)
  - Nozdracheva A.V., Semenenko T.A., Asatryan M.N., Shmyr I.S., Ershov I.F., Solovyov D.V., Glinenko I.M., Kuzin S.N. Immunological susceptibility of the metropolitan population to measles at the stage of its elimination. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika.* 2019; 18 (2): 18-26. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26 (In Russ.)
  - Kochetova E. O., Shamsheva O. V., Polesko I. V., Semenenko A. V., Maiorova O. A., Belyakova V. V., Gorev V. V. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people. *Lechashchiy vrach.* 2023; 6 (26): 7-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001 (In Russ.)
  - Seменов Т.А., Ноздрачева А.В. Analysis and prospects for the development of the measles epidemic situation in the context of the COVID-19 pandemic. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika.* 2021; 20 (5): 21-31. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-21-31 (In Russ.)

## REFERENCES

- Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Mikheeva I.V. Implementation of the program of immunization in the Russian Federation at the present stage: challenges, opportunities, prospects. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2018; 6: 3—10. (In Russ.)
- Filippov O.V., Bolshakova L.N., Elagina T.N., Novikova Yu.B., Shapovalova R.F. Aristova A.M. Regional Schedule of Vaccination in Moscow: History, Development, Prospects. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika* 2020; 19(4):63-75. Doi:10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75 (In Russ.)
- Pham H.P., Sidorov A.V., Milovanova A.V., Antonova T.P., Lisakov A.N., Nagieva F.G., Alatorceva G.I., Svitich O.A., Kazanova A.C., Lavrov V.F., Zverev V.V. New Approach for Diagnostics of VZV Infection by Using Real-Time PCR. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika.* 2016; 15(5):52-58 Doi:10.31631/2073-3046-2016-15-5-52-58