



**Проведение серологических выборочных
обследований в рамках программы элиминации
кори и краснухи в Европейском регионе**

Ключевые слова

Элиминация болезни
Иммунитет и иммунизация
Корь
Краснуха
Исследования, сероэпидемиологические
Эпидемиологический надзор (эпиднадзор)

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications

WHO Regional Office for Europe

UN City, Marmorvej 51

DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро:
<http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.

© Всемирная организация здравоохранения, 2013 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения

Резюме

Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения уделяет приоритетное внимание вопросам элиминации кори и краснухи. Государства – члены ВОЗ должны оставаться бдительными и предпринимать все необходимые меры для достижения региональной цели элиминации кори и краснухи к 2015 году.

Серологические выборочные обследования могут быть важным методом достижения, документирования и поддержания элиминации кори и краснухи. Основной целью проведения серологических выборочных обследований в контексте элиминации кори и краснухи является получение дополнительной информации о достигнутом прогрессе в отношении элиминации, выявление сфер, нуждающихся в дополнительных усилиях и оказание помощи в документировании элиминации. Поэтому интерпретация результатов серологического выборочного обследования должна осуществляться с учетом цели элиминации.

Являющиеся исключительно полезными в определенных ситуациях, серологические выборочные обследования имеют важные ограничения и должны осуществляться после рассмотрения дополнительной значимости получаемой в результате их проведения информации в сравнении со значительными ресурсами, необходимыми для их осуществления. Для того чтобы результаты серологических выборочных обследований были точными и достоверными, необходимо, чтобы они проводились при сотрудничестве эпидемиологов и сотрудников лабораторий. Если эти обследования будут запланированы и выполнены на соответствующем уровне, они могут стать источником ключевой информации, которая поможет снизить восприимчивость населения к кори и краснухе и достигнуть цели элиминации.

Проведение серологических выборочных обследований в рамках программы элиминации кори и краснухи в Европейском регионе

Выражение признательности

Программа по управляемым инфекциям и иммунизации (VPI) Отдела инфекционных болезней, безопасности в области охраны здоровья и окружающей среды Европейского регионального бюро ВОЗ выражает признательность всем, кто внес свой вклад в разработку этого руководства, используя свои время и опыт. Особая благодарность Nino Khetsuriani, Laura Zimmerman и группам отделов Глобальной иммунизации и Вирусных болезней Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США за предоставленную техническую поддержку.

Содержание

Список сокращений

Введение

1. Методы оценки коллективного иммунитета
 - 1.1. Использование данных по охвату иммунизацией
 - 1.2. Использование данных эпиднадзора за болезнями
 - 1.3. Использование серологических выборочных обследований
2. Полезность и ограничения серологических выборочных обследований
3. Эпидемиологические аспекты дизайна серологического выборочного обследования
 - 3.1. Определение группы населения для обследования
 - 3.2. Выборка
 - 3.3. Размер выборки
4. Лабораторные аспекты
 - 4.1. Биологические пробы
 - 4.2. Тесты
 - 4.3. Качество и сопоставимость
 - 4.4. Интерпретация лабораторных результатов
5. Вопросы, связанные с человеческим фактором
6. Персонал и обучение
7. Сбор и анализ данных
8. Интерпретация результатов серологического выборочного обследования
9. Заключение

Список литературы

Список сокращений

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЧ	Государства – члены Европейского региона ВОЗ
ДМИ	Дополнительные мероприятия по иммунизации
ИФА	Иммуноферментный анализ
МИКС	Мультииндикаторное кластерное обследование
РТГА	Реакция торможения гемагглютинации
УИ	Управляемые инфекции
ЭВ	Эффективность вакцины
CDC	Центры по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, США)
DHS	Медико-демографическое выборочное обследование
ESEN	Европейская сеть по серо-эпидемиологическим исследованиям
IgG	Иммуноглобулин G
IgM	Иммуноглобулин M
LabNet	Лабораторная сеть по кори и краснухе
NIBSC	Национальный институт биологических стандартов и контроля
PRN	Редакция по подавлению бляшкообразования вируса

Введение

В Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) принята цель элиминации кори и краснухи к 2015 году (1-3). Достигнут значительный прогресс в достижении этой цели, но передача этих вирусов сохраняется, и в государствах-членах (ГЧ) этого Региона ВОЗ продолжают наблюдаться вспышки кори и краснухи (4). В 2012 году Региональное бюро ВОЗ создало Региональную комиссию по верификации элиминации кори и краснухи и разработало схему верификации (5). Документация относительно иммунитета населения к кори и краснухе является одним из основных принципиальных составляющих этой схемы. Серологические выборочные обследования или выявление наличия специфических антител среди определенных групп населения предоставляют информацию о коллективном иммунитете и все больше используются в Европейском регионе, удовлетворяя потребности программ элиминации кори и краснухи.

Этот документ был разработан для работников общественного здравоохранения и специалистов лабораторий ГЧ Европейского региона ВОЗ с целью поддержки их процедуры принятия решения в отношении проведения серологических выборочных обследований в контексте региональной цели элиминации кори и краснухи.

В этом документе представлен обзор относительно потенциальной пользы от использования серологических выборочных обследований и их ограничений, а также эпидемиологические и лабораторные аспекты их дизайна и интерпретации. Этот документ не содержит детального описания специфических эпидемиологических и лабораторных методов, которые можно найти во многих других источниках. Элементы, описанные ниже, могут служить в качестве общего руководства для процесса принятия решения об использовании серологических выборочных обследований и разработки протоколов этих исследований, которые должны быть адаптированы к особенностям специфических групп населения или географических территорий, где планируется проведение обследования.

1. Методы оценки коллективного иммунитета

Охват иммунизацией и данные эпиднадзора за болезнями – это два первостепенных источника информации для проведения оценки коллективного иммунитета (Вставка 1).

Большинство ГЧ собирает эти данные в плановом режиме в качестве компонента работы по элиминации кори и краснухи и подготовки к процессу верификации. Несмотря на преимущество, каждый из этих источников информации имеет свои ограничения.

1.1. Использование данных по охвату иммунизацией

Данные по охвату иммунизацией могут использоваться для моделирования коллективного иммунитета по возрастным группам, с учетом ожидаемой эффективности вакцины (ЭВ), которая обычно принимается за 95% для 1 дозы вакцины, содержащей коревой компонент, введенной в возрасте ≥ 12 месяцев, и за 99% для 2-х доз, первая из которых вводится в возрасте ≥ 12 месяцев (6). Считается, что ЭВ, содержащих краснушный компонент, составляет, по крайней мере, 95–97% для 1 дозы и практически 100% для 2-х доз (7). Однако этот подход имеет некоторые ограничения. Очень важно, чтобы данные по охвату иммунизацией были достоверными и точными. Если оценка охвата будет завышена, то коллективный иммунитет также получит завышенную оценку. Качество осуществления программы иммунизации должно быть высоким, чтобы была достигнута максимально оптимальная ЭВ. При наличии проблем с программой иммунизации (например, в отношении качества вакцины и/или холодовой цепи) реальная ЭВ может быть ниже ожидаемой. Кроме того, следует отметить, что при использовании национальных данных по охвату иммунизацией имеется потенциальный риск упустить группы населения с высокой восприимчивостью в относительно небольших географических зонах или подгруппах населения с субоптимальным охватом.

Оценка коллективного иммунитета, основанная на данных по охвату иммунизацией, более точна в условиях, когда иммунитет в значительной мере зависит от иммунизации, а не от естественного инфицирования. Это особенно касается условий, когда программы вакцинации функционируют уже долгое время, и циркуляция дикого вируса значительно сокращена. Также следует отметить, что оценка коллективного иммунитета на основании ретроспективных данных по охвату менее точна для более старших групп населения, которые с течением времени подвергались воздействию циркулирующего дикого вируса и вспышек заболеваний (Вставка 1).

1.2. Использование данных эпиднадзора за болезнями

Анализ данных заболеваемости может помочь выявить проблемы с коллективным иммунитетом. Однако этот подход зависит от наличия высокочувствительной системы эпиднадзора, в идеале основанного на индивидуальных данных с лабораторным подтверждением; и он более полезен, когда уровень заболеваемости высок. Если чувствительность системы эпиднадзора низкая, то неполный учет случаев может привести к недооценке степени восприимчивости, тогда как преимущественно неполная регистрация случаев, особенно в определенных географических зонах или демографических группах, может изменить профиль восприимчивости. В условиях низкой заболеваемости или при отсутствии передачи вируса даже существенные проблемы с иммунитетом могут оставаться не выявленными в течение длительного времени, пока вирус не начнет циркулировать среди населения. Данные заболеваемости могут быть полезными для качественной оценки восприимчивости подгрупп населения, близких друг другу; однако для количественной оценки восприимчивости только данных эпиднадзора недостаточно (Вставка 1).

1.3. Использование серологических выборочных обследований

В случае, когда ретроспективные данные по охвату и данные эпиднадзора ненадежны или недоступны, либо когда отсутствует циркуляция вирусов кори и краснухи, серологические обследования могут предоставить прямую возможность оценки коллективного иммунитета, формирующегося в результате иммунизации и естественного инфицирования. В ситуациях, описанных выше, информация о состоянии иммунитета в отношении кори и краснухи, полученная при проведении хорошо спланированного серологического выборочного обследования, может быть более точной по сравнению с опосредованными расчетами, основанными на экстраполяции данных по охвату иммунизацией и заболеваемости.

53 ГЧ Европейского региона ВОЗ имеют сложные и разные исторические аспекты усилий, предпринятых в области иммунизации против кори и краснухи. В разных странах вакцины, содержащие коревой и краснушный компоненты, были внедрены в разное время с использованием разных календарей прививок и разных целевых групп. С течением

времени политики в области вакцинации претерпели ряд изменений. Качество программ иммунизации и эпиднадзора также варьировали. В результате получение точных ретроспективных данных эпиднадзора и по охвату иммунизацией может быть проблематичным. В связи с этим в Регионе повысился интерес к использованию данных по серопораженности для оценки коллективного иммунитета в отношении кори и краснухи. Во многих странах Региона этот интерес поддерживается хорошо развитой лабораторной инфраструктурой, потенциалом эпидемиологических служб и предыдущим опытом использования сероэпидемиологических сетей, которые занимались оценкой коллективного иммунитета в отношении управляемых инфекций (УИ), таких, например, как Европейская сеть по сероэпидемиологическим исследованиям (ESEN) (8, 9) и ESEN-2 (10-12).

При правильном дизайне и осуществлении, а также при понимании их ресурсоемкости, серологические выборочные обследования могут стать источником ключевой информации, которая поможет снизить восприимчивость к кори и краснухе, а также достигнуть цели элиминации кори и краснухи. Однако при проведении предыдущих выборочных обследований было множество вариантов эпидемиологических и лабораторных методов, которые иногда осложняли интерпретацию их результатов, а также возможность сопоставления национальных и региональных данных (Вставка 1).

Вставка 1. Методы оценки коллективного иммунитета: преимущества и ограничения

Использование данных по охвату иммунизацией

Данные по охвату иммунизации могут быть использованы для моделирования коллективного иммунитета в разных возрастных группах с учетом ожидаемой эффективности вакцины (ЭВ).

- **Преимущества**
 - Плановое получение отчетности по охвату иммунизацией на национальном уровне в ГЧ.
 - Ожидаемые данные по оценке ЭВ против кори и краснухи имеются в наличии.
- **Ограничения**
 - Необходимость в получении достоверных и точных данных по охвату иммунизацией.
 - Вероятность более низкой ЭВ, чем ожидалось при некоторых условиях, что может привести к завышенной оценке уровня коллективного иммунитета.
 - Потенциальная вероятность упущения высокой восприимчивости среди субнациональных территорий или подгрупп населения при использовании национальных данных по охвату.
 - Меньшая точность в отношении более старших возрастных групп, которые с течением времени подвергались воздействию дикого циркулирующего вируса и вспышек.
 - Отсутствие достоверных ретроспективных данных по охвату во многих ГЧ.

Использование данных эпиднадзора

Анализ данных заболеваемости может помочь в выявлении проблем с коллективным иммунитетом.

- **Преимущества**
 - Наличие национальных систем эпиднадзора за корью во всех ГЧ и за краснухой в большинстве ГЧ.
 - Возможность предоставления качественных данных по восприимчивости среди подгрупп населения, относительно близких друг другу.
- **Ограничения**
 - Необходимость в высокочувствительной системе эпиднадзора.

- При нулевой или низкой заболеваемости польза от этих данных ограничена, так как проблемы с иммунитетом могут сохраняться не распознанными, пока вирус не начнет циркулировать среди населения.
- Невозможность предоставить количественные данные по уровням восприимчивости.
- Отсутствие достоверных ретроспективных данных эпиднадзора во многих ГЧ.

Использование серологических выборочных обследований

- **Преимущества**
 - Возможность предоставить непосредственную и точную оценку коллективного иммунитета с учетом обоих компонентов - и иммунизации, и естественного инфицирования.
 - Особая польза, когда достоверные ретроспективные данные по охвату и эпиднадзора недоступны, или при условии продолжающейся циркуляции вирусов кори и краснухи.
- **Ограничения**
 - Большое разнообразие эпидемиологических и лабораторных методов, которые иногда осложняют интерпретацию результатов и их сопоставимость на национальном и региональном уровнях.

2. Полезность и ограничения серологических выборочных обследований

Серологическое выборочное обследование – это сбор и тестирование проб, полученных в определенной группе населения в течение определенного периода времени, с целью выявления антител в отношении определенного этиологического агента для непосредственной оценки коллективного иммунитета.

Серологические выборочные обследования, проводимые рутинно или периодически, часто называют «сероэпиднадзором». Однако они не подменяют эпидемиологический или вирусологический эпиднадзор за корью, краснухой и синдромом врожденной краснухи.

Наоборот, они должны восприниматься как дополнительный источник информации о состоянии иммунитета в отношении кори и краснухи (Вставка 2).

Вставка 2. Определения

- **Серологическое выборочное обследование** – это сбор и тестирование проб, полученных в определенной группе населения в течение определенного периода времени, с целью выявления антител в отношении определенного этиологического агента для непосредственной оценки коллективного иммунитета.
- **Серопозитивность** – серологическое доказательство наличия специфических антител в сыворотке крови.
- **Серопораженность** - пропорция лиц в определенной группе населения, у которых получен положительный результат теста на наличие антител в сыворотке крови в отношении конкретного заболевания или возбудителя; часто выражается в процентах от общего числа протестированных проб.
- **Сероэпиднадзор** – серологические выборочные обследования, проводимые рутинно или периодически.

Хотя серологические выборочные обследования могут быть чрезвычайно полезными в определенных ситуациях, они имеют важные ограничения, и их следует проводить после оценки дополнительной значимости в отношении полученной информации в сравнении с ресурсами, необходимыми для их осуществления. Если имеющиеся данные, позволяющие провести опосредованную оценку (например, охват, эпиднадзор, описательные эпидемиологические данные о случаях и вспышках), дают четкие, последовательные и достоверные данные о коллективном иммунитете, то серологические выборочные обследования могут помочь подтвердить эти данные, но, скорее всего, при их проведении вы не получите дополнительной информации. Оценка серопораженности может быть полезна в ситуации, когда вышеперечисленные источники информации недостаточны или недостоверны. Также крайне необходима количественная информация о картине восприимчивости населения для принятия решения относительно предотвращения вспышки или разработки стратегий в отношении ответных мероприятий на ее возникновение или для верификации предполагаемого уровня коллективного иммунитета. В некоторых случаях, возможно, есть основания для проведения небольшого пилотного

исследования с целью оценки выполнимости широкомасштабного серологического выборочного обследования и для оценки выполнимости проведения серологического обследования маргинальных или труднодоступных групп населения.

Данные серопораженности полезны для программы элиминации в ряде случаев (Вставка 3).

Вставка 3. Полезность и ограничения серологических выборочных обследований
<p>Полезность</p> <ul style="list-style-type: none">• Получение информации о картине коллективного иммунитета.• Помощь в оценке риска возникновения вспышек и выявлении подгрупп населения высокого риска.• Руководство в отношении политик и стратегий в области иммунизации.• Помощь при проведении мониторинга коллективного иммунитета в течение определенного времени.
<p>Решающие требования</p> <ul style="list-style-type: none">• Сотрудничество между эпидемиологами и сотрудниками лабораторий.• Соответствующий дизайн обследования и достаточный размер выборки.• Наличие адекватного лабораторного потенциала.• Выбор соответствующих лабораторных методов.• Соответствующие стандарты операционных процедур, обучение, контроль качества и надзор за выполнением обследования.
<p>Ограничения</p> <ul style="list-style-type: none">• Высокая стоимость.• Материально-технические проблемы.• Существенные временные затраты.• Ограниченная польза в отношении экстраполяции уровней охвата иммунизацией.

Данные серопораженности могут помочь в следующем:

- Получение информации о состоянии коллективного иммунитета. Это может быть группой важных данных для документирования и поддержания элиминации кори и краснухи; особенно важное значение это имеет для детей более старшего возраста и взрослых, в отношении которых другие методы оценки коллективного иммунитета могут быть невыполнимы и недостоверны.
- Оценка риска возникновения вспышек и выявление подгрупп населения высокого риска. Это особенно важно при отсутствии циркуляции вируса.
- Руководство в отношении политик и стратегий в области иммунизации (например, принятие решения о необходимости проведения дополнительных мероприятий по иммунизации (ДМИ) или изменении календарей прививок) и оценка их эффективности (например, влияние проведенных ДМИ, или эффективность программы иммунизации, в особенности в случае продолжающихся вспышек, несмотря на данные о высоком уровне охвата иммунизацией пораженных когорт населения).
- Мониторинг коллективного иммунитета на протяжении определенного времени. Это особенно полезно при отсутствии циркуляции вируса.

Серологические выборочные обследования могут помочь подтвердить и уточнить эпидемиологические данные и расчеты охвата, но их сложно использовать для непосредственной экстраполяции охвата иммунизацией. С имеющимися на сегодня методиками лабораторного тестирования серологические обследования не могут различить естественный и индуцированный вакцинацией виды иммунитета. Кроме того, на результаты оценки охвата, основанные на методах серологического тестирования, могут оказывать влияние такие факторы, как снижающийся иммунитет, продолжающаяся циркуляция дикого вируса и вариации относительно ЭВ. Общая сфера влияния этих факторов на серопораженность будет варьировать в зависимости от ситуации, но окончательный результат, скорее всего, будет снижен за счет корреляции между установленным уровнем иммунитета и рассчитанным уровнем охвата иммунизацией.

Также охват рассчитывается для когорт новорожденных, которым полагается введение определенной дозы вакцины в течение года; поэтому серологическое обследование должно быть составлено так, чтобы иметь достаточную статистическую мощность исследования для проведения анализа индивидуальной когорты новорожденных, а не более широких возрастных групп¹.

Среди ограничений для проведения выборочного обследования с целью выяснения серопораженности следует отметить его высокую стоимость (а именно, стоимость работы по сбору и транспортировке проб, стоимость лабораторных реагентов и расходных материалов, а также стоимость труда), сложности, связанные с материально-техническим обеспечением, а также значительное время, требуемое для его выполнения. Вопросы, связанные со стоимостью, часто имеют критическое значение для принятия решения о выборе дизайна выборочного обследования. Если имеются в наличии ранее собранные пробы, или же можно провести проспективную выборку проб в рамках других исследований, затраты на проведение серологического выборочного обследования могут сократиться. Например, если в стране одновременно проводятся такие выборочные обследования среди населения, как медико-демографическое (DHS), мульти-индикаторное кластерное (MICS) или другие виды, то к ним можно подключить дополнительные модули по проведению обследования на серопозитивность в отношении кори и краснухи. В таком случае важно гарантировать, чтобы дизайн исходного обследования соответствовал целям серологического обследования. В настоящее время выборочные обследования домохозяйств часто включают модули по сбору проб крови на определение различных биомаркеров. Тем не менее, прежде чем принимать решение о включении в обследование дополнительных модулей, важно выяснить, насколько приемлемо требование сбора крови в рамках оригинального обследования для потенциальных участников этого обследования. Если также необходимы данные по другим УИ, то включение этих дополнительных компонентов повысит экономическую эффективность серологических выборочных обследований. Проблемы материально-технического обеспечения, которые

¹ Например, оценка с помощью серологического выборочного обследования в 2012 году охвата первой дозой вакцины, содержащей коревой и краснушный компоненты, вводимой детям в возрасте 12 месяцев, потребует в 2012 году достаточный размер выборки среди детей в возрасте от 12 до 23 месяцев.

могут потенциально возникнуть во время проведения серологического обследования, включают в себя: 1) разрешение проблем с наличием приемлемого типа выборки; 2) обеспечение доступности отдаленных территорий; 3) трудности, связанные с хранением проб и их транспортировкой в полевых условиях; 4) обучение периферийных работников; и 5) обеспечение бесперебойной работы лабораторий, когда большое число проб поступает в лабораторию за короткий период времени.

Планирование и осуществление серологических выборочных обследований требуют много времени. Тестирование большого числа проб, особенно если используются методы, основанные на культуре клеток, также занимает много времени. Поэтому необходимо обеспечить баланс между потребностями программы в быстром сборе и использовании данных серологического обследования и проблемами с ресурсами, выполнимостью и конечной пользой такого обследования.

3. Эпидемиологические аспекты дизайна серологического выборочного обследования

Серологическое выборочное обследование должно быть предметом совместных усилий эпидемиологов и лабораторных работников. Обе стороны нуждаются в получении точных и надежных результатов. Для того чтобы разработать правильный дизайн обследования и принять во внимание все потенциальные отклонения, необходимо обеспечить участие эпидемиологов в планировании обследования на раннем этапе, иначе потом будет трудно интерпретировать полученные результаты даже при лабораторном тестировании на самом высоком уровне. До начала осуществления серологического выборочного обследования необходимо разработать письменный протокол, который должен быть распространен среди всех партнеров.

3.1. Определение группы населения для обследования

Специфические задачи серологического выборочного обследования определяют группы населения, которые должны быть включены в обследование (например, общее население, возрастные группы, охваченные недавно проведенными ДМИ, когорты новорожденных с низким охватом, специальные группы, для которых, возможно, могут потребоваться

новые или обновленные политики в области иммунизации) и географические зоны для его проведения. Группы для проведения обследования должны определяться таким образом, чтобы возможно было провести значимый анализ и интерпретацию результатов, относящихся к ключевым переменным. Когорты новорожденных, вакцинируемых по схожему календарю прививок, должны составлять одну группу. Например, если в стране, где первая доза вакцины, содержащей коревой и краснушный компоненты, вводится в возрасте 12 месяцев, а вторая в возрасте 3-х лет, серологическое обследование, которое включает детей в возрасте от 0 до 5 лет, позволит объединить 3 разные категории (невакцинированные дети в возрасте < 1 года, дети в возрасте 1–2 лет, подлежащие вакцинации 1 дозой вакцины, и дети в возрасте 3–5 лет, которые должны получить 2 дозы) вместе, что осложнит интерпретацию результатов и выявление существующих программных проблем (например, проблемы с введением первой дозы по сравнению с проблемами с введением второй дозы). Географическая территория, включенная в проводимое обследование, также определяется задачами обследования. Если проводимое обследование нацелено на все население определенной возрастной группы, то места проведения выборки должны отбираться по всей стране. И, наоборот, если исследование нацелено только на одну или несколько географических территорий, для проведения выборки будет достаточно, если данные высококачественного эпиднадзора определят, что заболевание наблюдается только в этой определенной территории.

3.2. Выборка

Выборка - это процесс выбора групп населения для определения имеющейся определенной характеристики (например, восприимчивость к краснухе) общего населения. Важно использовать соответствующий метод проведения выборки для серологического обследования, учитывая ограничения, особенно такие, как человеческие ресурсы, финансовые ограничения и недостаток времени.

Выборка может проводиться на основании вероятности или отсутствия вероятности. Обычно используемые методы выборки обобщены во Вставках 4 и 5. «Золотым» стандартом является выборка на основании вероятности (Вставка 4), так как ее результаты, скорее всего, будут репрезентативными в отношении обследуемого

населения. При проведении выборки на основании вероятности вероятность выбора каждого лица известна, и она больше нуля, а выборка включает случайный выбор в определенном месте. Оценка серопораженности всего населения производится путем оценки результатов в отобранных единицах в соответствии с вероятностью их выборки.

Вставка 4. Методы выборки на основе вероятности

Простая случайная выборка

- Каждая единица в пределах выборки имеет одинаковую вероятность быть выбранной, что определяется только случаем.
- Этот тип выборки может быть частью более сложного метода выборки.

Системная выборка

- Каждая единица в пределах выборки имеет равную вероятность быть выбранной, но выбор основан на заранее определенном правиле.
- Начальная точка в выборке выбирается случайно, и оттуда лица выбираются с определенными регулярными интервалами (например, каждый десятый).

Стратифицированная выборка

- Выборочно обследуемая группа делится на полностью эксклюзивные подгруппы на основе их общих характеристик со стратификацией переменных, что, скорее всего, будет взаимосвязано с результатом.
- Выборка проводится отдельно для каждого слоя с использованием простой или системной случайной выборки (например, стратифицированная выборка среди мужчин и женщин, детей и взрослых).

Выборка с вероятностью, пропорциональной ее размеру

- Вероятность быть выбранной для каждой единицы пропорциональна объему (размеру) другой переменной, которая взаимосвязана с результатом.
- Концентрация выборки на больших элементах, имеющих наибольшее влияние на расчетную оценку населения.
- Это дает преимущество при наличии широкого спектра значений в количестве переменных (например, когда выборка проводится среди школ, в которых учится разное число учеников, или из поселков, в которых проживает разное число жителей).
- Выборка проводится системно, начиная со случайно выбранной начальной точки с интервалами,

полученными при делении общего числа элементов в схеме выборки на общее число единиц, которые нужно будет выбрать. В результате единицы из большей выборки имеют большую вероятность быть выбранными, чем единицы из выборки меньшего размера.

Кластерная или многоступенчатая выборка

- Выборка чаще осуществляется по группам (кластерам), а не по индивидуальным единицам. Обычно кластерная выборка осуществляется по географическому принципу.
- Для кластерной выборки обычно требуется большего размера выборка, чем для случайной выборки, для того чтобы получить одинаковый уровень точности. Степень различия (эффект дизайна) зависит от степени различий между кластерами и внутри кластеров.
- Часто осуществляется в многоуровневом режиме (сложная многоуровневая выборка) с выбором кластеров на каждой стадии. Сначала производится случайная выборка единиц на первом уровне, а затем из этих единиц, отобранных случайно на первом уровне, также с учетом принципа случайности выбираются единицы второго уровня и т.д. На последней стадии с учетом принципа случайности выбираются единицы, которые примут участие в выборочном обследовании (например, участники серологического обследования).
- Многоуровневая выборка представляет значительную выгоду от использования кластеров, например, от сокращения транспортных и административных расходов, отсутствия необходимости проведения полной выборки всего обследуемого населения. Вместо этого достаточно ограничить обследование включением в него элементов, выбранных на последней стадии.

Вставка 5. Методы выборки с отсутствием вероятности

Удобная выборка

- Для выборки отбирается часть населения, которая действительно доступна и удобна для проведения исследования. В таком случае вероятность выбора неизвестна, и экстраполяция результатов исследования на все население затруднительна, так как выборка может быть не репрезентативной.
- Хотя эта выборка непредпочтительна, иногда она является единственным вариантом для проведения серологического выборочного обследования.

Квотная выборка

- Население, подлежащее обследованию, делится на взаимно исключающие подгруппы, как при стратифицированной выборке, и из каждой группы выбирается заранее определенное количество единиц (например, 200 женщин и 100 мужчин).
- Выбор основан не на принципе случайной выборки, а на решении человека, делающего выбор.

Выборки на основе вероятности (случайная выборка) могут быть отобраны с использованием различных методов, начиная с простой случайной выборки и заканчивая сложной многоуровневой кластерной выборкой. Для того чтобы проведение выборки среди населения было возможным, необходимо наличие пределов выборки. Пределы выборки - это список, в который включены все лица, которые могут подвергнуться обследованию, и из которых выбор будет сделан. Более подробная информация о схемах выборки содержится во Вставке 6.

Вставка 6. Пределы выборки

- В зависимости от дизайна обследования пределы выборки должны включать все население в определенной географической или административной единице (стране, регионе, районе или местности) целевого возраста или специфические группы населения (например, медицинские работники, студенты, военнослужащие, беременные женщины).
- Можно использовать различные пределы выборки: регистрационные данные медицинских учреждений, списки зарегистрированных жильцов, списки зарегистрированных избирателей,

школьные списки и пр.
<ul style="list-style-type: none">• Пределы выборки могут быть не полностью точными. Часто встречающимися недостатками предела выборки могут быть упущенные или ошибочно включенные лица, дублирование записей или фактологические ошибки.
Выбор оптимальных пределов выборки и обеспечение доступа к ним могут быть сложными и иногда очень затратными в отношении времени и средств. Многоуровневое кластерное обследование менее требовательное в этом отношении, так как действительные пределы выборки требуются только для отобранных кластеров, помогая, таким образом, избежать значительных усилий по сбору детальной информации обо всем населении, подлежащем обследованию.

Хотя выборка на основе вероятности является «золотым» стандартом, она не всегда осуществима, и иногда вместо нее следует использовать выборку с отсутствием вероятности (Вставка 5). При выборке с отсутствием вероятности вероятность выбора определенной единицы из всей группы населения, подвергающегося обследованию, не может быть определена точно, или она может равняться нулю. Так как выборка осуществляется на основании заранее определенных критериев, а не случайно, то имеется вероятность необъективного выбора, благодаря чему становится не ясно, насколько данная выборка репрезентативна в отношении обследуемого населения. Хотя выборка с отсутствием вероятности менее затратная, при ее применении более сложно, а иногда и неприемлемо экстраполировать результаты обследования на все население. В этих случаях могут потребоваться другие данные, которые смогут дополнить результаты серологического обследования, чтобы его выводы могли быть подтверждены в отношении более широких слоев населения.

Для сокращения ограничений выборки с отсутствием вероятности необходимо предпринять определенные усилия. При проведении анализа необходимо принять во внимание все известные источники потенциальных отклонений. Для лучшего описания выборки и оценки, насколько данные соответствуют исследуемому населению, может помочь сбор детальной информации относительно выбранных участников, особенно информации, имеющей отношение к потенциальным источникам отклонений. Другой потенциальный подход – диверсификация источников выбора. Если результаты,

полученные из различных источников, сопоставимы друг с другом, то с большой степенью уверенности можно сказать, что эти единицы, выбор которых не был основан на принципе случайной выборки, тем не менее, в достаточной мере отражают серопораженность среди целевого населения. Эти подходы не могут помочь полностью избавиться от отклонений, но они могут помочь получить лучшую репрезентативность выборки и обобщить результаты.

3.3. Размер выборки

Для получения приемлемой точности (граница ошибки) размер выборки должен быть достаточно большим. Увеличение размера выборки обычно приводит к повышению точности, но на определенном этапе дополнительные расходы, ассоциирующиеся со сбором большего числа единиц выборки, не оправдывают дополнительных затрат. Факторы, которые следует принимать во внимание для определения требуемого размера выборки в протоколе обследования, включают размер общего населения, подлежащего серологическому обследованию, приемлемый уровень точности, степень достоверности того, что приемлемый уровень точности достигнут, ожидаемый уровень серопораженности и влияние дизайна. Эти параметры и их влияние на размер выборки в плане достижения задач серологического выборочного обследования описаны во Вставке 7.

Вставка 7. Параметры, которые следует принять во внимание при расчете необходимого размера выборки

Размер населения

- | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• Размер населения, подлежащего обследованию.• При постоянстве других параметров требуемый размер выборки увеличивается при увеличении размера населения. Однако размер выборки изменяется совсем немного после того, как размер населения превышает 10 000 и достигает плато для населения размером более 1 миллиона человек. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Приемлемая точность/граница ошибки

- | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• Точность от $\pm 5\%$ до $\pm 7\%$ обычно считается минимально приемлемым уровнем при проведении серологических выборочных обследований на корь и краснуху.• Увеличение границ ошибки соответствует меньшей точности, и наоборот. Чем ниже |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

приемлемые границы ошибки, тем большего размера выборка требуется для точности.

Уровень достоверности

- Отражает вероятность достижения желаемой точности обследования.
- Приемлемый уровень неопределенности - обычно это 95% уровень достоверности (в некоторых случаях могут использоваться уровни в 90 или 99%).
- Необходимость большей достоверности приводит к увеличению требуемого размера выборки.

Ожидаемая серопораженность

- Это ожидаемая частота выявления (процент) серопозитивных лиц (или серонегативных, в зависимости от вопроса, поставленного в рамках обследования) среди населения, подлежащего обследованию.
- Ожидаемая пораженность в 50% требует наибольшего размера выборки. Поэтому, если ожидаемая серопораженность неизвестна, то для расчета размера выборки необходимо исходить из ее уровня в 50%. Это будет гарантировать достаточный размер выборки для любого уровня серопораженности, выявленного при проведении исследования.

Влияние дизайна

- Показатели варьируют в рамках кластерной выборки в зависимости от дизайна обследования и обследуемого населения (соответствуют 1.0 при не кластерной выборке). С целью оценки размера выборки часто используют показатель между 1.5 и 2.0.
- Чем больше эффект дизайна, тем больший размер выборки необходим.

Расчеты размера выборки можно сделать с помощью статистических формул или, что более удобно, используя доступные в интернете подходы или стандартные статистические выкладки. Вставка 8 содержит примеры вариантов требуемого размера выборки в зависимости от приемлемой точности и ожидаемого уровня серопораженности.

Вставка 8. Примеры минимальных требуемых размеров выборки с точки зрения приемлемой точности и ожидаемого уровня серопораженности (предполагаемый размер населения 100 000; уровень достоверности 95%; влияние дизайна 1.0)						
Приемлемая точность	Ожидаемая серопораженность, %					
	50%	70%	80%	90%	95%	99%
$\pm 3\%$	1056	889	679	383	203	43
$\pm 5\%$	383	322	246	139	73	16
$\pm 7\%$	196	165	126	71	38	8

Расчеты сделаны с помощью Калькулятора размера выборки (на основе пропорции):
<http://www.openepi.com/OE2.3/Menu/OpenEpiMenu.htm>

Число, полученное в результате этих расчетов – это требуемый минимальный размер выборки для проведения анализа (например, возрастной группы). Важно учитывать, что это не обязательно создает статистическую мощность для анализа подгруппы, в особенности, если показатель серопораженности близок к 50%, когда требуется наибольший размер выборки. Поэтому, если планируется анализ на уровне подгруппы, то выборка должна проводиться для индивидуальных подгрупп, и общий размер выборки должен представлять собой общую выборку в отношении всех подгрупп. Например, если в рамках серологического обследования с целью определения серопораженности в отношении кори среди лиц в возрасте от 1 года до 19 лет необходимо определить серопораженность в индивидуальных возрастных группах (например, для групп 1–4 лет, 5–9 лет, 10–14 лет и 15–19 лет), размер выборки следует рассчитывать для каждой группы конкретного возраста. Это может привести к значительному увеличению общего размера выборки, что необходимо оценить с точки зрения выполнимости и наличия необходимых ресурсов.

4. Лабораторные аспекты

Для определения адекватной стратегии в отношении лабораторного тестирования в рамках любого предлагаемого серологического выборочного обследования важное значение имеет привлечение лаборатории еще на этапах планирования такого обследования. Стратегия тестирования должна включать в себя описание работы с пробами, их маркировку и хранение, а также методики проведения тестирования и анализа полученных данных.

План должен содержать критерии соответствия используемых тестов и включать протоколы для повторного тестирования проб недействительных тестов. В то время как некоторые лаборатории имеют опыт тестирования большого количества проб и электронную систему сбора и анализа данных, некоторым лабораториям могут потребоваться дополнительные ресурсы для обеспечения проведения тестирования большого числа проб.

4.1. Биологические пробы

При проведении серологических выборочных обследований в отношении кори и краснухи обычно используются методы количественного определения антител в одной пробе сыворотки крови. Стандартной пробой для изучения коллективного иммунитета в отношении кори и краснухи является сыворотка или плазма крови. Использование альтернативных проб, получаемых менее инвазивными методами (например, сухая капля крови или пробы выделений из полости рта) может упростить сбор проб, соблюдение требований по обращению с ними и хранению, сократить расходы, особенно при проведении широкомасштабных исследований. Использование альтернативных проб было хорошо проверено при проведении диагностического тестирования, основанного на определении иммуноглобулина М (IgM). Однако их использование при проведении серологических выборочных обследований на основе определения иммуноглобулина G (IgG) или нейтрализующих антител требует дальнейшей проверки. Как всегда, соответствующие меры предосторожности и процедуры работы с биологически опасными продуктами должны соблюдаться в местах осуществления выборки и в лабораториях, где

проводится тестирование, даже если риск при получении проб от здоровых, по всей вероятности, лиц считается малым.

4.2. Тесты

Иммунитет в отношении кори и краснухи обусловлен как гуморальным, так и клеточным иммунным ответом. Однако определение антител против кори и краснухи является предпочтительным методом оценки иммунного статуса, так как он демонстрирует хорошую корреляцию между защитой и наличием стандартизированных тестов. В противоположность этому клеточные ответы на эти вирусы и соответствующие вакцины менее понятны, и в настоящее время нет стандартизированных тестов для их оценки, которые позволяли бы обработку сотен и даже тысяч проб.

Для определения антител в отношении вирусов кори и краснухи существует ряд иммунологических тестов (Вставка 9). Для кори определение антител методом реакции нейтрализации по подавлению бляшкообразования вируса (PRN) обеспечивает наилучшую корреляцию защиты от инфекции (6, 13). Тест PRN дает количественную оценку уровня нейтрализующих антител и считается «золотым» стандартом для определения защитного уровня антител. Однако этот тест дорогостоящий, отнимает много времени, требует большого труда и не подходит для тестирования большого количества проб. Поэтому при проведении серологических выборочных обследований применяется иммуноферментный анализ (ИФА) для определения антител класса IgG, которые сохраняются в течение длительного периода времени после воздействия вируса или вакцины. Этот метод является часто применяемой альтернативой тесту PRN.

Нейтрализующие антитела являются лучшим показателем защиты также от краснухи, но в рамках проводимых ранее исследований использовался более удобный и очень точный тест – реакция торможения гемагглютинации (РТГА). В настоящее время, так же как и при кори, для выявления антител против краснухи используется ИФА (7, 14).

Вставка 9. Иммунологические тесты для определения антител против вирусов кори и краснухи

Тест нейтрализации по подавлению бляшкообразования вируса (PRN)

- **Преимущества**
 - Позволяет провести количественное определение уровня нейтрализующих антител.
 - Позволяет лучше всего определить корреляцию защиты и является «золотым» стандартом для кори.
- **Ограничения**
 - Высокая стоимость, требует много времени и труда.
 - Не подходит для тестирования большого количества проб.

Иммуноферментный анализ (ИФА) для определения антител класса IgG

- **Преимущества**
 - Хорошая корреляция с результатами теста PRN и реакцией торможения гемагглютинации (РТГА).
 - Высокочувствителен и специфичен.
 - Доступен на рынке.
 - Относительно недорогой.
 - Требуется небольшого объема пробы.
 - Быстрее выполним и менее трудозатратен по сравнению с PRN.
 - Удобен для тестирования большого количества проб.
- **Ограничения**
 - Менее чувствителен по сравнению с PRN и РТГА при низком уровне антител.
 - Необходимость использования стандартного калибровочного образца с известной концентрацией IgG для прямого непосредственного сравнения результатов, полученных при использовании разных наборов для ИФА, представляет определенную сложность.

Другие тесты (РТГА, реакция связывания комплемента, реакция иммунопреципитации и др.)

- РТГА
 - Использовался в прошлом при проведении большинства исследований в качестве стандартного метода в отношении краснухи.
 - Преимущества – высокая чувствительность, хорошая корреляция с результатами реакции нейтрализации и ИФА.
 - Ограничения – высокая стоимость и трудозатратность.
- РТГА широко использовалась в прошлом, но в настоящее время в значительной мере заменена ИФА из-за более высокой чувствительности и специфичности последнего, а также большей доступности и удобства использования.

Используемые в настоящее время тесты ИФА высокочувствительны и специфичны, доступны на рынке, сравнительно дешевы, требуют небольшого количества материала для тестирования, значительно быстрее выполняются и менее трудозатратны по сравнению с PRN. В общем, уровень IgG, оцениваемый с помощью ИФА, коррелирует с уровнем антител, выявляемых при проведении PRN, но ИФА может быть менее чувствителен в ситуациях, когда уровни антител невысоки (6). ИФА особенно удобен для проведения широкомасштабных исследований, когда требуется тестирование большого числа проб за короткий период времени.

В прошлом для определения антител также использовались и другие тесты (например, реакция связывания комплемента, реакция иммунопреципитации). Однако, учитывая высокую чувствительность и специфичность, а также большую доступность ИФА на рынке, они в настоящее время используются редко.

В настоящее время в наличии имеется большое количество коммерческих и самостоятельно производимых тест-систем ИФА для определения антител класса IgG в отношении кори и краснухи. Их чувствительность и специфичность варьируют, но

некоторые из коммерческих тестов были проверены по отношению к «золотому» стандарту (реакции нейтрализации).

4.3. Качество и сопоставимость

Проведение высококачественного лабораторного тестирования имеет важное значение для определения достоверности результатов серологического выборочного обследования и правильности выборки. Для того чтобы способствовать проведению высококачественных лабораторных исследований по кори и краснухе, Европейское региональное бюро ВОЗ координирует в Регионе деятельность лабораторной сети по кори и краснухе (LabNet), созданной в 2002 году (15). В 2013 году LabNet представляет собой 71 лабораторию, включая национальные референс-лаборатории по кори и краснухи в 49 из 53 ГЧ. Так как ИФА стал использоваться рутинно в рамках LabNet для определения специфических в отношении кори и краснухи IgM с целью лабораторного подтверждения наличия кори или краснухи, лаборатории LabNet стали хорошей системой для использования ИФА для определения IgG в рамках серологических обследований. Другим преимуществом является тот факт, что с целью поддержания высоких стандартов работы лабораторий Европейское региональное бюро ВОЗ ежегодно проводит аккредитацию лабораторий, входящих в LabNet, а также предоставляет рекомендации в отношении стандартизованных процедур тестирования и реагентов.

Другими факторами, оказывающими влияние на общее качество лабораторного тестирования, являются адекватное обучение персонала, наличие стандартных операционных процедур и процедур внешней гарантии качества, а также наличие адекватного надзора за лабораториями. Важным является, особенно при проведении широкомасштабных серологических обследований, потенциал лабораторий в отношении логистики для работы с большим количеством проб в течение короткого периода времени. Так как при проведении тестов используются разные реагенты, непосредственное сравнение результатов, полученных при использовании разных наборов для ИФА, затруднительно. Поэтому все пробы при проведении конкретного серологического обследования в идеале должны тестироваться одинаковыми тест-системами, предпочтительно одной серии, с использованием стандартного калибровочного образца с

известной концентрацией противокоревых или противокраснушных IgG. Стандартную сыворотку в отношении кори можно получить в Национальном институте биологической стандартизации и контроля (NIBSC), Лондон, Соединенное Королевство (13).

Сопоставимость лабораторных результатов и согласованность в отношении процедур тестирования имеют важное значение для проведения серологических выборочных обследований в качестве полезного подхода в достижении элиминации кори и краснухи. Поэтому была создана сотрудничающая сеть для гармонизации практического тестирования и повышения сопоставимости результатов. В Европейском регионе были созданы ESEN и ESEN-2 для координации и гармонизации серологического эпиднадзора за иммунитетом в отношении различных УИ среди участвующих лабораторий (8-12). Методики тестирования были успешно гармонизованы в отношении пяти различных антигенов, включая корь и краснуху, в семи Европейских странах, входящих в ESEN, и 21 европейской стране и Австралии, входящих в ESEN-2. Стандартизация была достигнута путем тестирования панели эталонных проб сыворотки всеми участвующими лабораториями с проведением ИФА в определенной стране и регрессии результатов каждой страны в отношении результатов референс-лаборатории. Эти сравнения были затем использованы для стандартизации национальных результатов.

Детали рекомендаций ВОЗ по проведению серологического тестирования в отношении кори и краснухи, включая сбор проб, их транспортировку, хранение и лабораторные анализы, а также интерпретацию результатов, можно найти в *Лабораторном пособии в отношении инфекций, вызываемых вирусами кори и краснухи* (16). Информацию об организации работы по биологической безопасности можно найти в документе ВОЗ *Пособие по лабораторной биологической безопасности* (17).

4.4. Интерпретация лабораторных результатов

Уровень специфических антител в отношении кори и краснухи соответствует состоянию иммунитета. Уровень антител, определяемый путем проведения реакций нейтрализации, обеспечивает наилучшую корреляцию с защитой, так как измеряется количество функциональных антител, вовлеченных в процесс нейтрализации вируса. ИФА выявляет

все антитела, включая и те, которые не отвечают за нейтрализацию, и его результаты, таким образом, являются практичным «заместителем» в отношении уровней нейтрализующих антител, особенно при необходимости тестирования большого количества проб.

Уровень антител больше 120 МЕ/мл для кори (6, 13) и выше 10 МЕ/мл для краснухи (7, 14) считается достаточным для обеспечения защиты большинства людей. Однако лица с уровнем антител ниже этих показателей иногда могут быть защищены. Это происходит, вероятно, благодаря клеточным механизмам, вовлеченным в защиту, и длительному сохранению вызванной В-клетками иммунологической памяти после первичного инфицирования или вакцинации, даже после снижения циркуляции антител (снижение титров антител). Очень низкие уровни сывороточных антител, например, <40 МЕ/мл для кори (6) и <10 МЕ/мл для краснухи (7) в большинстве случаев означают восприимчивость и отсутствие выявляемых антител, очень хорошо соотносятся с восприимчивостью. Положительные результаты у младенцев раннего возраста обычно связаны с наличием материнских антител, количество которых снижается в течение нескольких месяцев и, поэтому, не означает длительной защиты.

При проведении серологических выборочных обследований результаты обычно выражаются соотношением серопозитивных или серонегативных лиц среди обследуемого населения. Для качественного определения наличия антител часто достаточно разделить пробы на положительные, отрицательные или промежуточные. Эти категории определяются в соответствии с рекомендациями, приложенными к диагностическим наборам и анализам. Для упрощения анализов промежуточная группа часто комбинируется с группой серонегативных результатов, чтобы избежать переоценки коллективного иммунитета. Однако в некоторых случаях промежуточные уровни при использовании ИФА соответствуют низким уровням антител, которые все еще могут обеспечить защиту. Комбинация их с серонегативными результатами может привести к недооценке коллективного иммунитета. Поэтому следует с осторожностью подходить к интерпретации количественных значений антител, соответствующих каждой категории,

что должно приниматься во внимание при распределении результатов по категориям и при их интерпретации.

Кроме того, в дополнение к качественным результатам серологические тесты могут предоставить количественные результаты, выражающиеся в титрах разведения или международных единицах на миллилитр (МЕ/мл). Количественное определение особенно полезно в связи с озабоченностью по поводу потенциального снижения иммунитета среди вакцинированного населения или снижения уровней антител, вырабатываемых в результате вакцинации. Метод определения количественных показателей, особенно ИФА метод, должен быть тщательно продуман. Так как ИФА изначально менее чувствителен по сравнению с PRN, то пробы, по которым получен отрицательный или сомнительный результат, иногда проходят повторное тестирование с использованием PRN.

5. Вопросы, связанные с человеческим фактором

Нормативно-правовое регулирование, связанное с человеком, варьирует в зависимости от стран. Соответствующие процедуры в отношении адекватной защиты человека в соответствии со всеми существующими правилами должны учитываться при проведении серологического выборочного обследования с учетом того, что собираются персональные идентификационные данные. Необходимо четко гарантировать защиту частной жизни участникам обследования и необходимо предоставить полную и легко воспринимаемую информацию о задачах, процедурах и последствиях проводимого обследования, включая информацию о рисках и пользе от участия в таком обследовании, чтобы они смогли принять решение об участии или же неучастии в обследовании на основании имеющейся информации. Во многих случаях потребуется получение формального (письменного или устного) согласия. Это не нужно только в случае, если в рамках проводимого серологического обследования используются пробы, не связанные с персональной информацией и индивидуальными участниками, которые поэтому не могут быть установлены.

6. Персонал и обучение

Серологические выборочные обследования в отношении кори и краснухи обычно проводятся эпидемиологами и сотрудниками лабораторий, ответственными за дизайн и планирование обследования, включая разработку протокола и стандарта операционных процедур (СОП) и обучение персонала, а также за осуществление обследования и анализ данных. Кроме того, необходимый персонал включает лиц, ответственных за сбор и регистрацию проб, лаборантов, кураторов, сотрудников, проводящих обработку данных, координаторов обследования и других сотрудников, в случае необходимости. Для более эффективного участия в работе на всех уровнях протоколы серологического обследования должны четко определять роль и ответственность каждого сотрудника. Для обеспечения соблюдения соответствующих процедур обследования необходимо провести обучение персонала по всем указанным аспектам обследования.

7. Сбор и анализ данных

В зависимости от цели проведения обследования элементы сбора данных могут варьировать в плане объема. Для серологических обследований в отношении кори и краснухи минимальный набор переменных должен включать в себя пол участника, его возраст, место жительства (городская/сельская местность или более специфические такие данные, как область/район/населенный пункт) и прививочный статус, если это доступно и заслуживает доверия. Кроме того, в случае возможности, необходима информация о факторах, потенциально ассоциируемых с риском распространения инфекции или с вероятностью для субъекта быть вакцинированным. Также следует получить детальное описание условий жизни, особенно если серологическое обследование проводится среди специфических групп населения. Собранные данные необходимо ввести в базу данных с соответствующими процедурами в отношении гарантии качества и доступности данных.

При анализе данных основным измеряемым показателем является серопораженность – процент участников обследования, имеющих, по крайней мере, заданный уровень антител (например, ≥ 10 МЕ/мл). Если дизайн обследования позволяет, то рассчитывается 95% доверительный интервал. Базовый описательный анализ должен включать общие уровни иммунитета по полу, возрасту, территории и другим категориям, которые должны быть

изучены в рамках проводимого обследования. Сложность обследования будет варьировать в зависимости от дизайна обследования и использованного метода выборки. Если подгруппы обследуемых лиц были оценены в процессе разработки дизайна обследования, окончательные результаты обследования должны быть уточнены при анализе с учетом этой оценки, чтобы окончательные результаты отражали реальную серопораженность изучаемого населения. Можно провести анализ факторов риска с использованием соответствующих статистических методов, если в процессе проведения обследования была собрана информация о факторах, потенциально ассоциируемых с иммунитетом.

8. Интерпретация результатов серологического выборочного обследования

Основной причиной для проведения серологических выборочных обследований в Европейском регионе в целях элиминации кори и краснухи является получение дополнительной информации о прогрессе в достижении элиминации, выявление сфер, требующих приложения дополнительных усилий и помощь в документировании элиминации. Поэтому интерпретация результатов серологического обследования должна проводиться с учетом поставленной цели элиминации этих инфекций.

Первый вопрос, требующий ответа - соответствует ли выявленный при проведении серологического обследования уровень восприимчивости достижению и поддержанию прерывания циркуляции вирусов кори и краснухи (т.е. в случае появления вируса иммунитет будут на уровне $R_0 < 1^2$). Так как показатели распространения, которые варьируют по возрастным группам и условиям воздействия вируса, являются важным фактором возникновения общего риска заболевания наряду с коллективным иммунитетом, нет общепринятых четких пороговых уровней серопораженности, соответствующей прерыванию циркуляции вируса. Требуемое пороговое значение серопораженности для коллективного иммунитета очень высокое (92–95%) в отношении кори (6) и немного ниже (85–87%) в отношении краснухи (7). На основе статистического моделирования в 1999

² R_0 , или базовое репродуктивное число, это число случаев, вызванных, в среднем, одним случаем в течение контагиозного периода. Если $R_0 > 1$, то устойчивое распространение инфекции будет возможно; если $R_0 < 1$, то инфекция исчезнет в течение продолжительного периода времени.

году первая *Стратегическая схема по элиминации кори в Европейском регионе* предложила, что для достижения элиминации уровни восприимчивости населения по возрастным группам в Европейском регионе не должны превышать следующие целевые показатели: 1–4 года - 15%; 5–9 лет - 10%; 10–14 лет - 5%; ≥ 15 лет - 5% (18). Эти показатели были использованы в качестве целевых для интерпретации результатов некоторых серологических обследований, проведенных в Регионе, включая обследования, проведенные в рамках ESEN-2 (11). В Американском регионе, в соответствии со стратегией элиминации кори, в качестве максимально приемлемого уровня восприимчивости был определен показатель в 25% в возрастной группе от 1 года до 4 лет, без указания специфических показателей для других возрастных групп, полагая, что они должны иметь иммунитет в результате проводимых компаний «наверстывающей» и «последующей» иммунизации (18, 19).

При документировании результатов серологического обследования необходимо четко описать методы выборки, включая их тип (с вероятностью или с отсутствием вероятности), и последующие шаги, а также лабораторные анализы и использованные критерии для оценки иммунитета (например, пороговые значения уровней серопозитивных результатов). Необходимо описать ограничения, связанные с дизайном обследования и лабораторными методами, а также принять их во внимание при интерпретации результатов серологического обследования. Следует принять во внимание возможные отклонения и по возможности решить эту проблему. Также должны быть рассмотрены обобщаемость результатов или возможность их применимости в отношении других групп населения.

Результаты серологического обследования должны интерпретироваться в свете современных и ретроспективных данных о заболеваемости инфекцией, а также политик и качестве осуществления программ иммунизации (календари прививок, охват), включая проведенные в прошлом ДМИ. Такой подход поможет подтвердить результаты обследования (это особенно важно для обследований, проводимых на основе удобной выборки) и может выявить сферы, требующие усовершенствования. Например, более высокий уровень серопораженности в когортах новорожденных, в отношении которых

проводились ДМИ, по сравнению с когортами, вакцинированными только в рамках плановой иммунизации, может свидетельствовать о слабости программы плановой иммунизации. Анализ по возрастным группам и в соответствии с календарем прививок позволяет провести общую оценку эффективности осуществления вакцинации в соответствии с числом доз, необходимых соответствующим возрастным группам (например, 1 доза вакцины против кори и краснухи в возрастной группе от 1 года до 4 лет). Также, если в обследование будут включены другие УИ, то сравнение результатов в отношении различных антигенов может помочь определить, связаны ли выявленные проблемы с определенной вакциной или носят системный характер, связанный с программой иммунизации в целом.

9. Заключение

Серологические выборочные обследования могут быть важным вспомогательным подходом в достижении, документировании и поддержании элиминации кори и краснухи. Однако они ассоциируются со значительными расходами и людскими ресурсами и должны проводиться только в том случае, когда их проведение будет иметь определенную ценность, а также если соответствующий дизайн и лабораторные процедуры могут быть обеспечены.

Список литературы

1. Regional Committee for Europe resolution EUR/RC60/R12 on renewed commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2015 and sustained support for polio-free status in the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2010. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0016/122236/RC60_eRes12.pdf, accessed 21 August 2013.
2. Martin R, Wassilak S, Emiroglu N et al. What will it take to achieve measles elimination in the WHO European Region: Progress from 2003–2009 and essential accelerated actions. *J Infect Dis* 2011; 204 (suppl 1):S325–S334.

3. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increased transmission and outbreaks of measles, European Region, 2011. *MMWR Weekly* 2011; 60:1605–10.
4. Janta D, Stanescu A, Lupulescu E, Molnar G, and Pistol A. Ongoing rubella outbreak among adolescents in Salaj, Romania, September 2011–January 2012. *Eurosurveill.* 2012; 17(7): pii=20089, accessed 21 August 2013.
5. *Eliminating measles and rubella: Framework for the verification process in the WHO European Region*, 2012 Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/156776/e96153-Eng-final-version.pdf, accessed August 2013.
6. Strebel PM, Papania MJ, Parker Fiebelkorn A, and Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed.; Saunders, 2012:352–87.
7. Reef S, Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed.; Saunders, 2012:688–717.
8. Andrews N, Pebody RG, Berbers G, et al. The European Sero-Epidemiology Network: standardizing the enzyme immunoassay results for measles, mumps and rubella. *Epidemiol Infect.* 2000 125:127-41.
9. de Melker H, Pebody RG, Edmunds WJ, et al. The seroepidemiology of measles in western Europe. *Epidemiol Infect.* 2001; 126:249–59.
10. Tischer A, Andrews N, Kafatos G et al. Standardization of measles, mumps and rubella assays to enable comparisons of seroprevalence data across 21 European countries and Australia. *Epidemiol Infect.* 2007; 135:787–97.
11. Andrews N, Tischer A, Siedler A et al. Towards elimination: measles susceptibility in Australia and 17 European countries. *Bull World Health Organ.* 2008; 86:197–204.
12. Nardone A, Tischer A, Andrews N, et al. Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets. *Bull World Health Organ.* 2008; 86:118–25.
13. *Immunization, vaccines and biologicals*. The Immunological Basis for Immunization Series. Module 7: Measles, Update 2009. World Health Organization, Geneva, 2009. Available at:

- <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597555/en/index.html>, accessed 21 August 2013.
14. *Immunization, vaccines and biologicals*. The Immunological Basis for Immunization Series. Module 11: Rubella. World Health Organization, Geneva, 2009. Available at: <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241596848/en/index.html>, accessed 21 August 2013.
 15. WHO Regional Office for Europe. Measles and Rubella Laboratory Network. Available at: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/activities/measles-and-rubella-laboratory-network>, accessed 21 August 2013.
 16. *WHO Expanded Programme on Immunization. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection*, 2nd ed. WHO, Geneva, 2007. Available at http://www.who.int/immunization_monitoring/LabManualFinal.pdf, accessed 21 August 2013.
 17. *Laboratory biosafety manual*. 3rd edition. World Health Organization, Geneva, 2004. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety7.pdf>, accessed 21 August 2013.
 18. *The expanded programme for immunization in the WHO European Region. A strategic framework for the elimination of measles in the European Region*. World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, 1999. EUR/ICP/CMD5 01 01 05.
 19. de Quadros CA, Olivé JM, Hersh BS, et al. Measles elimination in the Americas. Evolving strategies. *JAMA*. 1996; 275:224–9.