



ARTICOL DE CERCETARE

## Rujeola în megapolis. Principalele particularități ale procesului epidemic în diferite strategii de prevenire și control a situației în condiții moderne

Alla Golubkova<sup>1,3</sup>, Tatiana Platonova<sup>1,4</sup>, Olga Olshvang<sup>2</sup>,  
Svetlana Smirnova<sup>1,3</sup>, Svetlana Kovyazina<sup>5</sup>,  
Angela Paraschiv<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de epidemiologie, Universitatea de Stat de Medicină din Ural, Ekaterinburg, Federația Rusă;

<sup>2</sup>Departamentul de limbi străine, Universitatea de Stat de Medicină din Ural, Ekaterinburg, Federația Rusă;

<sup>3</sup>Centrul metodologic științific pentru infecții asociate asistenței medicale din Ural și Siberia, Institutul de Cercetare în Infecții Virale din Ekaterinburg al Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Federația Rusă;

<sup>4</sup>UMMC-Health LTD, Ekaterinburg, Federația Rusă;

<sup>5</sup>Departamentul de Supraveghere Epidemiologică, Directoratul Rospotrebnadzor în regiunea Sverdlovsk, Ekaterinburg, Federația Rusă;

<sup>6</sup>Catedra de epidemiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 08.12.2018

Data acceptării spre publicare: 12.03.2019

### Autor corespondent:

Alla Golubkova, dr. șt. med.

Departamentul de epidemiologie

Universitatea de Stat de Medicină din Ural

str. Ilya Repin nr. 3, Ekaterinburg, Federația Rusă

e-mail: allagolubkova@yandex.ru

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Până în prezent, nu au fost efectuate studii aprofundate privind dezvoltarea procesului epidemic prin rujeolă începând cu perioada prevaccinală și până la eliminarea infecției în orașele cu număr mare de populație, cât și apreciate particularitățile de formare a erupțiilor la etapa eliminării infecției.

### Ipoteza de cercetare

Studiul factorilor determinanți ai procesului epidemic în rujeolă în megapolisuri în contextul istoric, permite elaborarea unor măsuri pentru a controla situația în condițiile moderne.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost descrisă evoluția morbidității prin rujeolă în unul din orașele industriale mari, pe o perioadă de 67 de ani și propuse măsuri pentru controlul procesului epidemic în condiții actuale.

RESEARCH ARTICLE

## Measles in the city. Main particularities of the epidemic process in different strategies for prevention and control of the situation in modern conditions

Alla Golubkova<sup>1,3</sup>, Tatiana Platonova<sup>1,4</sup>, Olga Olshvang<sup>2</sup>,  
Svetlana Smirnova<sup>1,3</sup>, Svetlana Kovyazina<sup>5</sup>,  
Angela Paraschiv<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of epidemiology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Department of foreign languages, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>3</sup>Ural and Siberian scientific methodological center for HAI prevention, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections of Rospotrebnadzor, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>4</sup>UMMC-Health LTD, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>5</sup>Department of epidemiological surveillance, Directorate of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk region, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>6</sup>Chair of epidemiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 08.12.2018

Accepted for publication on: 12.03.2019

### Corresponding author:

Alla Golubkova, PhD

Department of epidemiology

Ural State Medical University

3, Ilya Repin str., Yekaterinburg, Russian Federation

e-mail: allagolubkova@yandex.ru

### What is not known yet, about the topic

To date, no comprehensive detailed study of the epidemic process of measles was conducted from the period before vaccination to the elimination of the infection in the city, and the features of the formation of the outbreaks were not assessed at the stage of elimination of the infection.

### Research hypothesis

The study of the determinants of the epidemic process of measles in the large city in the historical context allows to develop measures to control the situation in the modern conditions.

### Article's added novelty on this scientific topic

In the process of the study the incidence of measles was retrospectively analyzed in a large industrial city for 67 years and the interventions to control the epidemic process at the present stage were suggested.

## Rezumat

**Introducere.** Rujeola ramâne a fi actuală în legătură cu înregistrarea în condițiile actuale a erupțiilor în diferite teritorii. Scopul cercetării a fost de a caracteriza procesul epidemic în rujeolă pe modelul unui oraș mare industrial, în condițiile aplicării diferitor strategii de vaccinare, pentru a adopta noi decizii administrative privind controlul infecției la etapa eliminării acesteia.

**Material și metode.** Cercetarea se bazează pe datele rapoartelor statistice privind morbiditatea prin rujeolă în orașul Ekaterinburg, perioada anilor 1950-2016. Manifestările procesului epidemic au fost studiate cu referire la șase perioade: perioada prevaccinală (1950-1961), perioada de vaccinare selectivă (1962-1965), vaccinarea planificată a copiilor cu vârsta de până la 8 ani (1966-1972), vaccinarea copiilor cu vârsta de până la 14 ani (1973-1986), introducerea revaccinării planificate a copiilor (1987-2001) și perioada de vaccinoprofilaxie planificată la etapa de eliminare a infecției (2002-2016).

**Rezultate.** În perioada prevaccinală, morbiditatea medie anuală prin rujeolă a constituit  $1381,7 \pm 162,9^0/_{0000}$ . Creșterea sezonieră a morbidității a fost înregistrată în perioada decembrie-mai, cu predominarea copiilor în structura grupurilor de vârstă. În perioada de imunizare selectivă, a avut loc o ușoară scădere a morbidității, până la  $1082,8 \pm 189,1^0/_{0000}$ . Dinamica anuală și distribuția pe grupele de vârstă a cazurilor de rujeolă a fost similară perioadei prevaccinală. În perioada vaccinării de rutină a copiilor cu vârsta de până la 8 ani, s-a determinat o scădere semnificativă a morbidității prin rujeolă până la nivelul de  $219,8 \pm 110,8^0/_{0000}$ , observat în toate grupele de vârstă, cu excepția copiilor în vârstă de 10-14 ani și a adulților. Manifestările sezoniere ale procesului epidemic sunt similare cu perioadele anterioare. În perioada vaccinării de rutină a copiilor cu vârsta de până la 14 ani, a fost înregistrată o scădere suplimentară a morbidității până la  $89,9 \pm 39,1^0/_{0000}$ . Introducerea celei de-a doua vaccinări la copiii cu vârsta de 6 ani înainte de școală a permis atingerea nivelului sporadic de morbiditate și modificarea parametrilor de manifestare ale procesul epidemic, caracteristic în perioadele anterioare. Cu toate acestea, în anul 2016 au fost raportate erupții de rujeolă, în care au fost afectate 72 de persoane. Erupția a fost cauzată de importul și răspândirea virusului rujeolic al genotipului D8 în instituțiile medicale, înregistrat în rândul copiilor nevaccinați și al adulților.

**Concluzie.** La etapa actuală, pentru a controla procesul epidemic în rujeolă, este necesar de a redefini criteriile de evaluare a siguranței epidemiologice a teritoriului în ceea ce privește extinderea indicațiilor pentru screeningul pacienților cu erupții cutanate, la prezența anticorpilor împotriva rujeolei, controlul strict al imunizării la timp a contingentului decretat (copiii cu vârsta de 1 an și 6 ani) și introducerea revaccinării planice a persoanelor cu vârsta sub 50 de ani, la fiecare 10 ani.

**Cuvinte cheie:** rujeolă, proces epidemic, strategie de vaccinare.

## Introducere

Până la mijlocul secolului al XX-lea, rujeola a fost cea mai frecventă infecție pediatrică, incidența acesteia fiind identică cu cea a natalității. În anul 1967, implementarea vaccinării îm-

## Abstract

**Introduction.** Measles infection is still relevant in connection with the registration of the outbreaks of this disease in different territories. The purpose of the research was to characterize the epidemic process of measles in a large industrial city in terms of different strategies for its vaccination, in order to adopt new administrative decisions on infection control at the stage of its elimination.

**Material and methods.** The research is based on data of statistical reports on the incidence of measles in Yekaterinburg from 1950 to 2016. The manifestations of the epidemic process were analyzed for six periods: the period before vaccination (1950-1961), the period of selective immunization (1962-1965), routine vaccination of children up to 8 years (1966-1972), routine vaccination of children up to 14 years (1973-1986), the introduction of mass revaccination of children (1987-2001) and the period of the generalized vaccination at the stage of elimination of the infection (2002-2016).

**Results.** In the period before vaccination the mean annual incidence was  $1381.7 \pm 162.9^0/_{0000}$ , the seasonal rise of incidence was in December-May, children prevailed in the structure of the age groups. In the period of selective immunization there was a slight decline in the incidence to  $1082.8 \pm 189.1^0/_{0000}$ , the dynamics within the year and the age distribution of cases was similar to the period before vaccination. During vaccination of children up to 8 years there was significant decrease in morbidity to the level of  $219.8 \pm 110.8^0/_{0000}$ , which was observed in almost all age groups except for children aged 10-14 years and adults. Seasonal manifestations of the epidemic process were similar to the previous periods. During vaccination of children up to 14 years there was a further decrease in the incidence to  $89.9 \pm 39.1^0/_{0000}$ , but in some years, the outbreaks of the infection were reported. The introduction of the second vaccination to children aged 6 years before school allowed to achieve the sporadic incidence and to change the basic parameters describing the epidemic process in all previous periods. However, against this background, a measles outbreak was reported in 2016 when 72 people were affected. The outbreak was caused by introduction and spread of measles virus of genotype D8 mainly in the medical settings among unvaccinated children and adults.

**Conclusion.** At the present stage, in order to control the epidemic process of measles, it is necessary to redefine the criteria for the evaluation of epidemiological safety of the territory in terms of expansion of indications for screening for antibodies to measles among patients with exanthema, strict control of timeliness of immunization of the decreed population (children aged 1 year and 6 years) and the introduction of routine revaccination of persons under the age of 50 years every 10 years.

**Key words:** measles, epidemic process, the strategy of vaccination.

## Introduction

Until the mid-20<sup>th</sup> century measles was the most common pediatric infection, the incidence of which was identical to the birth rate. In 1967 the introduction of vaccination against

potriva rujeolei în practica medicală a schimbat semnificativ situația epidemiologică: incidența, letalitatea și mortalitatea prin această infecție au diminuat. Totodată, s-au înregistrat modificări atât în distribuția pe grupe de vârstă a cazurilor de rujeolă cât și a indicelui de focalitate [1-5].

Datorită creșterii constante a gradului de acoperire cu vaccinare a populației, la finele secolului al XX-lea – începutul secolului XXI, a existat o tendință constantă de scădere a incidenței în majoritatea țărilor lumii și chiar încetarea circulației virusului în anumite perioade de timp [1-5].

Cu toate acestea, începând cu anul 2013, unele țări au raportat o creștere a morbidității prin rujeolă, cu implicarea activă a adolescenților și adulților în procesul epidemic, precum și erupții de rujeolă în colectivități. În unele teritorii administrative ale Federației Ruse, de exemplu, au fost înregistrate cazuri de import de rujeolă, cu răspândirea și formarea focarelor epidemice cu multiple cazuri înregistrate în familii, instituții medicale și instituții de învățământ [6-11].

Situația creată, referitoare la rujeolă, necesită studierea în continuare a manifestărilor procesului epidemic din punct de vedere istoric, determinându-i legăturile principale de manifestare și a factorilor determinanți, pentru a îmbunătăți sistemul de supraveghere epidemiologică și control al infecției rujeolice la etapa de eliminare a acesteia.

Astfel, scopul studiului a fost determinarea particularităților procesului epidemic prin rujeolă în unul din orașele industriale mari, în contextul implementării diferitor strategii de vaccinare, pentru luarea unor noi decizii de management privind controlul infecției la etapa ei de eliminare.

## Material și metode

Pentru realizarea studiului, au fost analizate date statistice privind morbiditatea prin rujeolă în orașul Ekaterinburg, perioada anilor 1950-2016: note explicative la rapoartele anuale ale stațiilor sanitaro-epidemiologice „*Despre evoluția bolilor infecțioase*”, Formularul nr. 85 (39), formularele de înregistrare statistică nr. 1 și 2 „*Informații privind bolile infecțioase și parazitare*” (60), precum și fișele de notificare urgentă 058/y (1221).

Studiul privind dinamica multianuală și anuală a morbidității, inclusiv, pe anumite grupe de vârstă, a fost efectuat în șase perioade distincte: prevaccinală (1950-1961), vaccinare selectivă (1962-1965), vaccinarea planificată a copiilor până la 8 ani (1966-1972), vaccinarea copiilor cu vârsta de până la 14 ani (1973-1986), implementarea revaccinării planificate a copiilor (1987-2001) și perioada de vaccinare planificată la etapa de eliminare a infecției (2002-2016).

Pentru a caracteriza procesul epidemic, s-a calculat: morbiditatea medie anuală și tempoul mediu de creștere/scădere al morbidității. Pentru evaluarea gradului de stohasticitate a seriilor de timp a morbidității, s-a folosit indicele de normare a șirului (indicele Hurst calculat). Rândul a fost considerat antipersistent în cazul când  $H < 0,5$  (creșterea morbidității a fost urmată de scădere, iar scăderea – urmată de creștere); tendință stabilă, dacă  $0,5 < H \leq 1,0$  (după creșterea morbidității a urmat creștere, după scădere – scădere). Atunci când  $H = 0,5$ ,

measles in the healthcare practice significantly changed the situation: the incidence, lethality and mortality from this infection decreased, there were changes in the age distribution of cases and focality [1-5].

Due to the constant increase in vaccination coverage of the population, in the late 20<sup>th</sup> – the early 21<sup>st</sup> century there was a steady downward trend in the incidence in most countries of the world and even the cessation of virus circulation in particular periods of time [1-5].

However, since 2013, some countries have reported an increase in the incidence of measles with active involvement of adolescents and adults in the epidemic process, with outbreaks of measles in groups and focality. In some administrative territories of the Russian Federation the cases of measles introduction were also recorded with the spread and the formation of the epidemic foci with multiple illnesses in the families, medical settings and educational institutions [6-11].

The situation for measles requires further study of the manifestations of the epidemic process in the historical perspective, identifying its main patterns and determinants, in order to improve the system of epidemiological surveillance and infection control at the stage of its elimination.

The purpose of the research was to characterize the epidemic process of measles in a large industrial city in terms of different strategies for its vaccination, in order to adopt new administrative decisions on infection control at the stage of its elimination.

## Material and methods

In the research the data of statistical reports on the incidence of measles in Yekaterinburg from 1950 to 2016 were analyzed. The explanatory note to the annual reports of the sanitary and epidemiological stations “*On the movement of infectious diseases*”, f. 85 (39), forms of Federal state statistical observation no. 1, 2 “*Information about infectious and parasitic diseases*” (60), as well as emergency notices, f. 058/y (1221).

A study of the annual dynamics of the incidence and morbidity of certain age groups within a year was carried out for six periods: the period before vaccination (1950-1961), the period of selective immunization (1962-1965), routine vaccination of children up to 8 years (1966-1972), vaccination of children up to 14 years (1973-1986), the introduction of mass revaccination of children (1987-2001) and the period of the generalized vaccination of children and adults at the stage of elimination of the infection (2002-2016).

The mean annual incidence, the average annual rate of growth/reduction of morbidity were calculated to characterize the epidemic process. The index of the standardized range (estimated Hurst exponent) was used to assess the degree of stochasticity of the time series of incidence. The number was considered to be anti-persistent, if  $H < 0.5$  (the rise was followed by the decline, the decline was followed by the rise); with a stable trend, if  $0.5 < H \leq 1.0$  (the rise was followed by the rise, the decline was followed by the decline). When  $N = 0.5$ , the trend of the dynamics of the process was considered to be uncertain or random.

legitatea dinamicii procesului epidemic a fost considerat nedeterminat sau întâmplător.

În cadrul studiului, au fost utilizate metodele de cercetare epidemiologică și statistică. Studiul poartă un caracter retrospectiv. Pentru a evalua rezultatele obținute, s-au utilizat tehnici statistice obișnuite. Calculele au fost efectuate utilizând pachetul aplicativ al programului Microsoft Office 2007. Semnificația diferențelor a fost evaluată prin testul t-Student. Diferențele au fost considerate semnificative la un  $p < 0,05$ .

## Rezultate

În perioada prevaccinală, a fost constatată o periodicitate a morbidității prin rujeolă (Figura 1). Anii de creștere s-au alternat cu anii de declin, iar intervalul dintre perioadele de creștere a morbidității a constituit 1-2 ani. Indicele mediu al morbidității prin rujeolă în anii 1950-1961 a constituit  $1381,7 \pm 162,9$  la 100 mii de locuitori și a fost egal cu cel al natalității. Curba tendinței morbidității în perioada respectivă atestă prezența unei stabilizări, cu alternări a undelor epidemice ( $T = +0,1\%$ ). Indicele Hurst a constituit 0,472, ceea ce a făcut posibilă caracterizarea dinamicii morbidității ca fiind antipersistentă.

Morbiditatea prin rujeolă începe să crească în luna septembrie, atingând nivelul maxim în luna februarie, după care, urmează o scădere treptată a morbidității până în luna august. În rezultatul analizei structurii de vârstă a bolnavilor, s-a stabilit că în perioada prevaccinală, rujeola a fost înregistrată în toate grupele de vârstă, la copii și adulți sub 30 de ani. În marea majoritate a cazurilor, s-au îmbolnăvit copiii ( $99,7 \pm 0,05\%$ ),

The study used epidemiological and statistical research methods. The research was retrospective. The conventional statistical techniques were used for the evaluation of the results. The calculations were carried out using the software package Microsoft Office 2007. The significance of differences was assessed by student's test. The differences were considered to be significant at  $p < 0.05$ .

## Results

The periodicity in the incidence of measles (Figure 1) was observed in the period before vaccination on the territory of the city. The years of rise were followed by the years of decline, the interval between the periods of rise in incidence was 1-2 years. In 1950-1961 the mean annual incidence was  $1381.7 \pm 162.9$  per 100 thousand people and was equal to the birth rate.

The trend curve of incidence over the studied period suggested the presence of a stabilizing trend in the alternation of epidemic waves ( $T = +0.1\%$ ). The estimated Hurst exponent was 0.472, which allowed to characterize the dynamics of infection as anti-persistent.

The incidence began to increase in September, reaching a maximum level in February, then there was a gradual decrease until August. When analyzing the age structure of cases, it was established that measles were reported in all age groups of children and adults up to 30 years in the period before vaccination. Among the cases, the vast majority was children ( $99.7 \pm 0.05\%$ ); adults had only isolated cases of measles ( $0.3 \pm 0.01\%$ ).

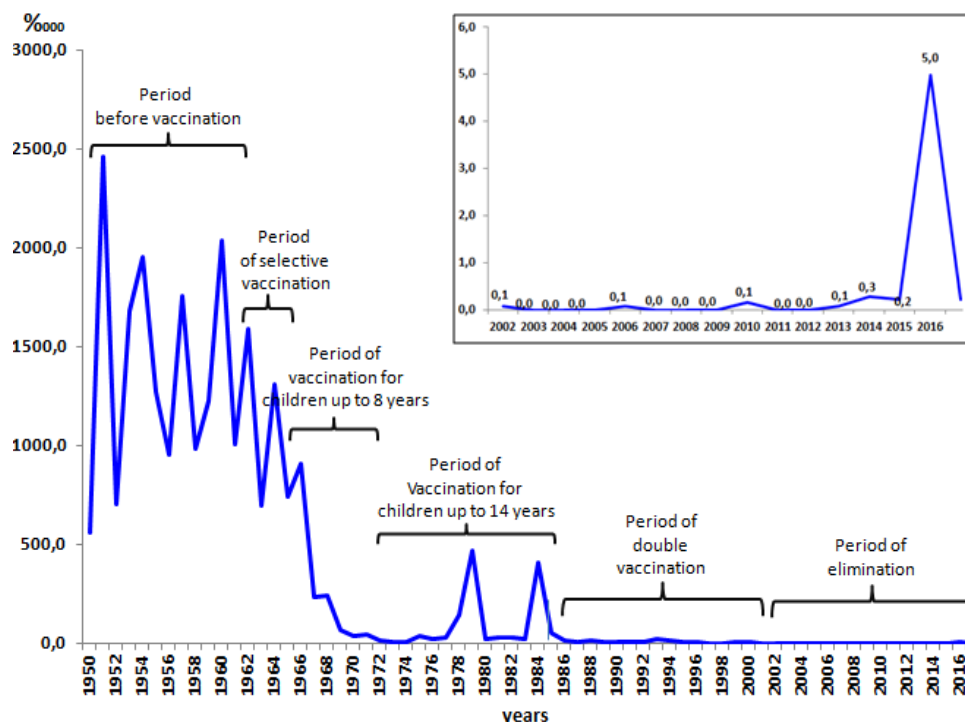


Fig. 1 Morbiditatea prin rujeolă în or. Ekaterinburg, în condițiile diferitor strategii de vaccinoprofilaxie (1950-2016).

Fig. 1 The incidence of measles in Yekaterinburg in conditions of different vaccination strategies (1950-2016).



iar la adulți fiind înregistrate doar cazuri sporadice de rujeolă ( $0,3 \pm 0,01\%$ ).

În anul 1962, pentru imunizarea grupurilor limitate de copii, în contextul experienței epidemiologice din oraș, a fost implementat vaccinul rujeolic viu. Ca rezultat al vaccinării, în această perioadă, s-a înregistrat o ușoară scădere a morbidității (Figura 1). Indicele mediu anual al morbidității a constituit  $1082,8 \pm 189,1^0/_{0000}$ . Pentru prima dată în această perioadă, s-a înregistrat o tendință de scădere a morbidității, cu un tempou mediu anual de  $-17,9\%$ , fapt ce este confirmat și prin evaluarea cantitativă a indicelui șirului standardizat ( $0,644$ ). Periodicitatea, sezonalitatea și distribuția pe vârstă a bolnavilor au corespuns perioadei prevaccinale.

În anul 1966, a fost implementată vaccinarea în mod programat a copiilor de până la 8 ani. În această perioadă, s-a înregistrat o tendință pronunțată de scădere a morbidității (Figura 1). Tempoul mediu anual de scădere a constituit  $53,0\%$ . Indicele Hurst calculat, egal cu  $0,529$ , a permis aprecierea tendinței dinamicii multianuale a morbidității pe parcursul acestor ani ca fiind stabilă. Indicele morbidității medii a constituit  $219,8 \pm 110,8^0/_{0000}$ , ceea ce este de  $6,3$  ori mai scăzut, comparativ cu perioada prevaccinală ( $t=5,9$ ,  $p<0,05$ ). Scăderea morbidității a fost înregistrată, practic, în toate grupele de vârstă, cu excepția grupului de copii cu vârsta cuprinsă între  $10$  și  $14$  ani, și adulți, printre care, s-a observat o creștere ușoară a morbidității (de  $4,9 \pm 0,2$  față de  $1,9 \pm 0,09$  la  $1000$  copii de  $10-14$  ani și de  $0,5 \pm 0,02$  față de  $0,3 \pm 0,01$  la  $1000$  adulți). Comparativ cu perioadele anterioare, dinamica anuală a morbidității a rămas neschimbată.

În anul 1973, ca măsură corectivă, a fost extinsă vârsta de vaccinare a copiilor până la  $14$  ani. Ca rezultat al acoperirii cu vaccin a copiilor de vârste mai mari, morbiditatea a diminuat până la  $89,9 \pm 39,1^0/_{0000}$ . Cu toate acestea, în unii ani din această perioadă, au fost înregistrate creșteri ale morbidității prin rujeolă (anul  $1979$  și  $1984$ ), cu implicarea activă în procesul epidemic a copiilor cu vârste de peste  $7$  ani și înregistrarea erupțiilor epidemice în școli și alte instituții de învățământ. Morbiditatea prin rujeolă în această perioadă a căpătat, din nou, un caracter antipersistent ( $H=0,381$ ).

Distribuția anuală a cazurilor de rujeolă este puțin diferită de cea din anii precedenți. Luna cu cel mai mare număr zilnic mediu de cazuri a fost aprilie, iar luna cu cel mai mic număr de cazuri a fost septembrie. Creșterea sezonieră s-a manifestat prin două valuri: primul val a fost înregistrat în lunile ianuarie-februarie, iar al doilea – în lunile martie-aprilie. Analiza distribuției morbidității în funcție de vârsta bolnavilor a constatat o scădere a morbidității prin rujeolă în grupurile de vârstă de până la  $10$  ani, iar în rândul copiilor cu vârsta de  $10-14$  ani și adulți, a persistat tendința de creștere a morbidității.

Introducerea revaccinării rujeolei în anul  $1987$ , în scopul corectării defectelor în vaccinarea primară, a permis reducerea semnificativă a intensității procesului epidemic (Figura 1). Nivelul mediu al morbidității s-a redus până la  $5,7 \pm 1,60^0/_{0000}$ , ceea ce a fost semnificativ mai mic în comparație cu perioadele anterioare ( $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ). Cu toate acestea, s-a înregistrat o creștere nesemnificativă a morbidității în unii ani ( $1988$ ,  $1991$ ,  $1993$ ,  $2000$ ). Periodicitatea morbidității a variat între

În  $1962$ , live measles vaccine started to be used for immunization of limited groups of children, in terms of epidemiological experience in the city. There was a slight decrease in the incidence under the influence of vaccination in this period (Figure 1). The average annual incidence was  $1082.8 \pm 189.1^0/_{0000}$ . For the first time in this period, it tended to decline, with an average annual rate of decline  $-17.9\%$ , which is confirmed by the quantitative evaluation of the index of standardized range ( $0.644$ ). The frequency, seasonality and age distribution of cases corresponded to the period before vaccination.

Since  $1966$ , the city began planning the vaccination of children up to  $8$  years of age. An evident trend towards reduction in morbidity was observed in the period of routine vaccination (Figure 1). The average annual rate of reduction was  $-53.0\%$ . The estimated Hurst exponent equal to  $0.529$  allowed to characterize long-term dynamics of morbidity as a stable trend within these years. The mean annual incidence rate was  $219.8 \pm 110.8^0/_{0000}$ , which is  $6.3$  times lower compared to the period before vaccination ( $t=5.9$ ,  $p<0.05$ ). The decline in incidence rates was reported in almost all age groups, except groups of children aged  $10-14$  years and adults, among which there was even some increase in morbidity ( $4.9 \pm 0.2$  vs.  $1.9 \pm 0.09$  per  $1,000$  children aged  $10-14$  years and  $0.5 \pm 0.02$  vs.  $0.3 \pm 0.01$  per  $1,000$  adults). Compared to previous periods the dynamics of morbidity within a year remained unchanged.

In  $1973$ , a decision was made on the prolongation of the age for vaccination to  $14$  years as a remedial action. The incidence dropped to  $89.9 \pm 39.1^0/_{0000}$  as a result of immunization coverage of children in older age groups. However, its significant rises were reported in some years of this period ( $1979$  and  $1984$ ), with active involvement of persons over the age of  $7$  years in the epidemic process, the outbreaks in schools and other educational institutions. In this period the incidence of measles became anti-persistent again ( $H=0.381$ ).

The distribution of measles cases within a year differed from that in previous years. April was the month with the highest average daily number of cases, and September was the month with the lowest number of cases. The seasonal rise had two waves: the first wave was in January-February, the second one was in March-April. In the analysis of age-specific distribution of cases, a further decrease in the incidence of measles was established in age groups of up to  $10$  years. There was a tendency to incidence rise among children aged  $10-14$  years and adults.

In  $1987$ , the introduction of revaccination against measles, aimed to correct defects of primary vaccination resulted in a significant reduction in the intensity of the epidemic process (Figure 1). The mean annual incidence decreased to  $5.7 \pm 1.6^0/_{0000}$ , which was significantly lower than in all previous periods ( $t > 2$ ,  $p < 0.05$ ). However, in some years there was still an increase in incidence, although it was small (in  $1988$ ,  $1991$ ,  $1993$ , and  $2000$ ). The frequency of incidence ranged from one year up to  $4$  years.

The estimated Hurst exponent was  $0.381$  which confirmed anti-persistent morbidity, the alternation of rise and decline. Overall in this period there was a downward trend in incidence with an average annual rate of decline  $-6.1\%$ . In the dy-

unu și patru ani. Indicele Hurst calculat a atins 0,381, ceea ce a confirmat antipersistența morbidității, alternanța creșterii și scăderii morbidității. În general, în această perioadă, s-a înregistrat o tendință de scădere a morbidității, cu un tempou mediu de scădere anual de -6,1%. În dinamica anuală, creșterea sezonieră a morbidității a fost înregistrată în lunile februarie-iunie, iar în structura de vârstă se observă o predominare a adulților.

În perioada de eliminare a infecției (2001-2015), morbiditatea a înregistrat un nivel sporadic ( $0,06 \pm 0,020^0 /_{0000}$ ). Au fost înregistrate cazuri unice, importate din alte regiuni, dar fără răspândirea infecției în teritoriu. Importul infecției a avut loc atât din teritoriile Federației Ruse (Moscova, Sankt Peterburg, Kemerovo) cât și din alte state (Ucraina, Kârgâzstan, Uzbekistan, Croația, Sri Lanka). În doar 15 ani, au fost raportate 12 cazuri de rujeolă importate, confirmate clinic și de laborator.

Cu toate acestea, o perioadă îndelungată, pe fondul absenței cazurilor de rujeolă indigene, în anul 2016, în or. Ekaterinburg, a fost înregistrată o erupție de rujeolă cu 72 de cazuri ( $5,0 \pm 0,6^0 /_{0000}$ ). În structura de vârstă a morbidității, au predominat copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani (68,1%), cota adulților a constituit 31,9%. Vârsta medie a copiilor bolnavi a fost de 3,8 ani, în timp ce printre adulți – de 33,2 ani. Nu s-au constatat diferențe semnificative în structura de gen a cazurilor de rujeolă.

Conform anamnezei, 68,1% dintre bolnavi nu au fost vaccinați, anterior, împotriva rujeolei, inclusiv, din cauza refuzului la vaccinare (38,8%), contraindicațiilor medicale (34,7%), vârstei (16,3%). În 10,2% din cazuri, anamneza vaccinală nu a fost cunoscută. Printre bolnavii cu rujeolă, vaccinați anterior, 30,4% dintre ei au fost vaccinați o singură dată, în 47,9% – de două ori și în 21,7% – de trei ori.

Conform analizei de laborator prin ELISA, s-au detectat anticorpi specifici de tip M la toți pacienții. La examinarea bolnavilor prin metoda PCR, a fost izolat antigenul virusului rujeolic D8, care a circulat în Asia de Sud-Est în timpurile anterioare, iar în anul 2015 – în Europa și Rusia.

În timpul erupției, au fost constatate 59 de focare locale cu numeroase victime, dintre care, 36 de focare au fost înregistrate în familii, 14 – în instituții organizate și 9 – în instituții medicale. Răspândirea cea mai intensă a infecției a avut loc în cadrul instituțiilor medicale, unde indicele focalității a constituit 7,1, coeficientul focalității constituind 55,6%, iar rata de reproducere a infecției a atins cifra de 10,2. Răspândirea infecției în instituțiile medicale a fost asociată atât cu prezența copiilor și a adulților, care nu au fost vaccinați, anterior, împotriva rujeolei, cât și cu diagnosticarea tardivă a rujeolei la primii pacienți și organizarea ineficientă a măsurilor antiepidemice.

## Concluzie

Procesul epidemic în rujeolă, sub influența vaccinării, a suferit modificări semnificative: scăderea morbidității, modificarea periodicității, atenuarea sezonității, precum și extinderea structurii de vârstă a bolnavilor. Cu toate acestea, în condițiile vaccinării realizate o perioadă îndelungată de timp, se păstrează riscul potențial de apariție a erupțiilor de rujeolă în

namics within a year there was a shift in the seasonal rises of morbidity to February-June, and adults began to prevail in the age structure.

In the period of elimination of the infection (2001-2015), the incidence corresponded to a sporadic level ( $0.06 \pm 0.02^0 /_{0000}$ ); there was isolated introduction of measles from other regions, but without infection spread. The infection was introduced from other territories of the Russian Federation (Moscow, Sankt Peterburg, Kemerovo region) as well as from other countries (Ukraine, Kyrgyzstan, Uzbekistan, Croatia, Sri Lanka). For 15 years there were only 12 clinically and laboratory confirmed cases of measles.

However, after many years of absence of indigenous measles in 2016 in Yekaterinburg there was an outbreak of infection with 72 cases ( $5.0 \pm 0.6^0 /_{0000}$ ). In the age structure of cases there have been children and adolescents up to 18 years (68.1%), the adults accounted for 31.9%. The average age of affected children was 3.8 years; the average age of affected adults was 33.2 years. No differences were found in the gender profile of cases of measles.

As for the vaccination history, 68.1% of patients were not previously vaccinated against measles, including by reason of refusal of vaccination (38.8%), medical contraindication (34.7%), and age (16.3%). In 10.2% of cases the vaccination history was not known. Among the cases of measles in previously vaccinated people, 30.4% were vaccinated once, 47.9% were vaccinated twice and 21.7% were vaccinated three times.

Laboratory tests using ELISA in all patients revealed class M specific antibodies. When examined using PCR method, the antigen of measles virus of genotype D8 was isolated, which had been circulating in South-East Asia in previous seasons, and it was in Europe and Russia in season 2015.

During the outbreak, 59 local foci emerged with different number of affected persons, including 36 family housing, 14 persons in the organized groups and 9 cases in medical settings. The most active spread of the infection took place in medical settings, where the focality index was 7.1, the focality rate was 55.6%, and the reproduction rate of the infection reached 10.2. The spread of the infection in medical settings was linked to the presence of children and adults which had not been previously vaccinated against measles, late diagnosis of measles in the first and subsequent cases and violations of anti-epidemic measures in the institution.

## Conclusion

Under the influence of vaccination, the epidemic process of measles has undergone significant changes: the incidence has decreased; the frequency, the seasonality of infection and the age structure of cases have changed. However, in the context of long-term routine vaccination, the possibility of outbreaks of measles among unvaccinated children and adults remains which requires rethinking the criteria for the evaluation of epidemiological safety of the territory in terms of expansion of indications for screening for antibodies to measles among patients with exanthema, strict control of timeliness of immunization of the decreed population (children aged 1 year and

rândul copiilor nevaccinați și adulți, ceea ce impune revederea criteriilor de evaluare a siguranței epidemiologice, inclusiv, a indicațiilor de screening pentru anticorpi la rujeolă în rândul bolnavilor cu erupții cutanate, controlul strict al imunizării la timp al contingentelor decretate (copii cu vârsta de 1 an și 6 ani), precum și introducerea unei revaccinări planificate a persoanelor cu vârsta sub 50 de ani la intervalul de 10 ani. Este necesar de a studia problema necorespunderii genotipului virusului rujeolic „sălbatic“, care a provocat erupții de rujeolă în ultimii ani, cu cel al virusului „vaccinal“.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară absența unui potențial conflict de interese, care poate avea o influență directă sau indirectă asupra procesului de pregătire sau publicare al articolului.

### Contribuția autorilor

Toți autori au contribuit în mod egal la efectuarea studiului și la scrierea manuscrisului.

### Mulțumiri

Autorii aduc mulțumiri personalului Direcției Centrale din Ekaterinburg a Oficiului Serviciul de Supraveghere de Stat (Роспотребнадзор) din regiunea Sverdlovsk (Losevskaya O. L., Nesgovorova G. D.) și filialei centrale Ekaterinburg a Centrului de Igienă și Epidemiologie din regiunea Sverdlovsk (Karimova N. G.) pentru asistență în colectarea materialelor pentru cercetare.

6 years) and the introduction of routine revaccination of persons under the age of 50 years every 10 years. The issue of inconsistency of genotype of „wild“ measles virus which caused outbreaks of measles in recent years, and „vaccine“ measles virus shall be studied.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare no potential conflict of interest that may have direct or indirect impact on the process of preparation or publication of the article.

### Authors' contribution

All authors had equal contribution in the research and writing the manuscript.

### Acknowledgement

The authors acknowledge the assistance of staff of Central Yekaterinburg Department of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk region (Losevskaya O. L., Nesgovorova G. D.) and the Central Yekaterinburg branch of Center of hygiene and epidemiology in the Sverdlovsk region (Karimova N. G.) in gathering material for the research.

### Referințe / references

1. Tsvirkun O. The epidemic process of measles in different periods of vaccination: Abstract of Doctor of Medical Sciences thesis. Moscow; 2014. [http://www.crie.ru/pdf/avtoref1\(tsvirkun\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref1(tsvirkun).pdf).
2. Tsvirkun O., Tikhonova N., Yushchenko G., Gerasimova A. The epidemic process of measles in different periods of vaccination. *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2015; 2 (81): 80-87. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/43>.
3. Tsvirkun O., Gerasimova A., Tikhonova N., Turaeva N., Pimenova A. The structure of cases of measles in the period of elimination. *Epidemiology and vaccine prevention*, 2012; 2: 21-25. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/342>.
4. National action plan for the implementation of the program «Elimination of measles and rubella in the Russian Federation» (2016-2020). [http://rospotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT\\_ID=5968](http://rospotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968).
5. The program «Elimination of measles and rubella in the Russian Federation» (2016-2020). [http://rospotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT\\_ID=5968](http://rospotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968).
6. Golubkova A., Platonova T., Kharitonov A., Rybinskova E., Lelenkova E., Yuzhanina T. Measles. Characteristic of epidemic process and its determinants in real time (the case of measles outbreak in Yekaterinburg in 2016). *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2017; 6 (97): 54-58. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/342>.
7. Golubkova A., Platonova T., Kharitonov A., Sergeev A., Lelenkova E., Yuzhanina T. The epidemic process of measles in the period of its elimination and strategic direction for monitoring in real time. *Perm Medical Journal*, 2017; 4: 67-73. <https://journals.eco-vector.com/PMJ/article/view/6977>.
8. Scriabina S., Kovyazin S., Kuzmin S., Yurovskikh, A., Tsvirkun O., Gerasimova A. *et al.* The measles outbreak in the Sverdlovsk region. *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2017; 2 (99): 50-56. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/430>.
9. Werber D., Hoffmann A., Santibanez S., Mankertz A., Sagebiel D. Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015. *Eurosurveillance*, 2017; 22 (34): 1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857043>.
10. Magurano F., Baggieri M., Filia A., Manso M., Lazzarotto T., Amendola, A. *et al.* Towards measles elimination in Italy: Virological surveillance and genotypes trend (2013-2015). *Virus Research*, 2017; 236: 24-29. <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/towards-measles-elimination-in-italy-virological-surveillance>.
11. Gibney K., Brahmi A., O'Hara M., Morey R., Franklin L. Challenges in managing a school-based measles outbreak in Melbourne, Australia, 2014. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2017; 41: 80-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27960246>.