

ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА НА УРОВЕНЬ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ЗДОРОВЫХ ЛИЦ



В.З. Кривицкая, Е.В. Кузнецова, В.Г. Майорова, Е.Р. Петрова, А.А. Соминина,
Д.М. Даниленко

ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Для оценки влияния вакцинации на уровень гуморального популяционного противогриппозного иммунитета методом РТГА были проанализированы 2955 сывороток здоровых взрослых доноров, полученных из различных городов Российской Федерации в эпидсезоны 2019–2020 и 2020–2021 гг. Среди доноров 1057 человек были вакцинированы сезонной трехвалентной инактивированной вакциной. Значительно более высокие показатели гуморального противогриппозного иммунитета у привитых лиц по сравнению с невакцинированными (средние геометрические титры антител и доля серопозитивных лиц по отношению к вакцинным вирусам), полученные осенью 2019 и 2020 гг. (через 1–2 месяца после прививочных кампаний), свидетельствовали о положительном вкладе вакцинации в формирование коллективного иммунитета против гриппа В предэпидемические периоды. По прошествии эпидемии 2019–2020 гг., весной 2020 г. (через 6–7 месяцев после вакцинации), в группе привитых доноров уровни антител ко всем компонентам вакцины снизились в 2,6–3,5 раза по сравнению с предэпидемическим периодом осени 2019 г., опустившись значительно ниже защитного уровня (титр в РТГА < 1/40). При этом более не наблюдалось значимых различий между группами вакцинированных и невакцинированных лиц, что указывает на нестабильность поствакцинального противогриппозного гуморального иммунитета. Результатом может быть уменьшение невосприимчивой к гриппу прослойки работоспособного населения в преддверии нового эпидсезона. Помимо влияния вакцинации на состояние популяционного иммунитета взрослого населения России, в РТГА была оценена иммуногенность инактивированной трехвалентной сезонной вакцины по результатам анализа парных сывороток, полученных от 295 и 112 здоровых лиц различного возраста, привитых осенью 2019 г. и 2020 г. соответственно. Характер реакции на вакцину зависел от возраста. У детей 3–14 лет наблюдался более активный ответ по сравнению с лицами старшего возраста. Показана недостаточная иммуногенность вакцинных компонентов вирусов гриппа В. Через 1–1,5 месяца после вакцинации во всех возрастных группах средние геометрические титры антител к вирусам гриппа В были ниже (в 2–8 раз), чем к актуальным А(H1N1)pdm09-подобным штаммам и вирусам гриппа А(H3N2). Анализ иммуногенности вакцины показал статистически значимую обратную связь между уровнем предсуществующих штамм-специфичных антител, выявленных в крови

Адрес для переписки:

Кривицкая Вера Зорьевна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17,
ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России.
Тел.: 8 (812) 499-15-29 (служебн.), 8 921 886-37-95 (моб.).
E-mail: vera.kriv@influenza.spb.ru

Contacts:

Vera Z. Krivitskaya
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Professora Popova str., 15/17, Smorodintsev Research Institute
of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Phone: +7 (812) 499-15-29 (office), +7 921 886-37-95 (mobile).
E-mail: vera.kriv@influenza.spb.ru

Для цитирования:

Кривицкая В.З., Кузнецова Е.В., Майорова В.Г., Петрова Е.Р.,
Соминина А.А., Даниленко Д.М. Влияние вакцинации против гриппа
на уровень специфического гуморального иммунитета здоровых лиц //
Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 127–141. doi: 10.15789/2220-
7619-IVI-1750

Citation:

Krivitskaya V.Z., Kuznetsova E.V., Maiorova V.G., Petrova E.R., Sominina A.A.,
Danilenko D.M. Influenza vaccination influencing level of specific humoral
immunity in healthy individuals // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 127–141. doi: 10.15789/2220-
7619-IVI-1750

на момент прививки, и образованием антител к соответствующему вакцинному вирусу через 1–1,5 месяца после вакцинации. Сероконверсии к каждому вакцинному компоненту значительно чаще наблюдали у лиц с низким исходным уровнем в крови антител к соответствующему вирусу.

Ключевые слова: вакцинация, антигриппозный иммунитет, популяционный иммунитет, реакция торможения гемагглютинации, инактивированная гриппозная вакцина, вакцинные штаммы.

INFLUENZA VACCINATION INFLUENCING LEVEL OF SPECIFIC HUMORAL IMMUNITY IN HEALTHY INDIVIDUALS

Krivitskaya V.Z., Kuznetsova E.V., Maiorova V.G., Petrova E.R., Sominina A.A., Danilenko D.M.

Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. To assess an effect of vaccination on the level of humoral anti-influenza herd immunity, 2955 sera were collected and analyzed by HIT in the 2019–2020 and 2020–2021 epidemiological seasons. All sera were obtained from healthy adult donors residing in various cities of the Russian Federation. Among them, 1057 volunteers were vaccinated with seasonal influenza trivalent inactivated vaccine. Characteristics of humoral anti-influenza immunity (average geometric antibody titers and the proportion of individuals seropositive for the vaccine viruses) obtained in autumn 2019 and 2020 (1–2 months after vaccination) in vaccinated individuals vs. unvaccinated subjects were found to be markedly higher evidencing about a positive vaccination-related contribution to developing herd immunity against influenza in the pre-epidemic periods. After the 2019–2020 influenza epidemic, in spring 2020 (6–7 months after vaccination), the levels of antibodies to all vaccine components decreased by 2.6–3.5-fold in vaccinated donors compared to the pre-epidemic period in 2019 autumn. Antibody titers became substantially lower than the protective level (titer by HIT < 1/40). At the same time, no significant differences between the groups of vaccinated vs. unvaccinated individuals were observed afterwards. This indicates instability of post-vaccination anti-influenza humoral immunity. As a result, it may decrease an influenza-resistant population cohort of working age on the eve of new epidemic season. The immunogenicity of the inactivated trivalent seasonal influenza vaccine was estimated by HIT while analyzing paired sera obtained from 295 and 112 healthy individuals of various ages vaccinated in autumn 2019 and 2020, respectively. The response to the vaccine was found to be age-related. Children aged 3–14 years vs. older subjects showed a more efficient response. Insufficient immunogenicity of influenza B virus vaccine components was shown. In all age groups, average geometric titers for influenza B virus antibodies were lower (2–8-fold) than for current A(H1N1)pdm09-like strains and influenza A(H3N2) viruses 1–1.5 months post-vaccination. Analyzing vaccine immunogenicity showed a significant inverse relationship between the level of preexisting strain-specific serum antibodies before vaccination and formation of antibodies to the corresponding vaccine virus 1–1.5 months after vaccination. Seroconversion to each vaccine component was remarkably more frequent in individuals with a low preexisting level of antibodies specific to the corresponding virus.

Key words: vaccination, anti-influenza immunity, herd immunity, hemagglutination inhibition test, inactivated influenza vaccine, vaccine strains.

Введение

Грипп представляет собой одну из глобальных проблем здравоохранения. Высокая степень антигенной и генетической изменчивости вирусов гриппа определяет необходимость ежегодных изменений состава гриппозных вакцин. Вакцинация считается наиболее эффективным способом борьбы с гриппом и оказывает двойной эффект: прямой (уменьшение риска заболевания у привитых) и опосредованный (снижение возможности заражения непривитых лиц вследствие уменьшения восприимчивой части населения в результате формирования поствакцинального иммунитета у привитых). При этом непрямой эффект вакцинации может превышать прямой [15]. Достаточно широкий охват населения вакцинацией даже при использовании препаратов с умеренной эффективностью может существенно снизить трансмиссию вируса гриппа [6]. В этой связи для усиления

эффективности специфической противовирусной профилактики наряду с анализом молекулярно-биологических свойств циркулирующих вирусов и иммуногенности вакцинных препаратов важна также оценка состояния иммунной прослойки различных групп населения.

Реакция торможения гемагглютинации (РТГА) традиционно является наиболее широко применяемым тестом при оценке иммуногенности гриппозных вакцин и уровня популяционного иммунитета. Установлена корреляция между уровнем в крови антител (АТ) с гемагглютинирующей активностью и степенью защиты от гриппа, что позволяет использовать этот тест при оценке протективного действия вакцин. Показано, что наличие в крови противогриппозных АТ с титром в РТГА 1/40 обеспечивает по крайней мере 50%-ное снижение риска заражения гриппом [21, 26], хотя вопрос о величине защитного порога в настоящее время дискутируется [9, 11]. Тем не менее титр АТ

1/40 принят как защитный в современных документах, регламентирующих оценку эффективности новых гриппозных вакцин методом РТГА, а лица с таким уровнем специфичных АТ в крови считаются серопозитивными [4, 16].

Цель работы состояла в оценке влияния вакцинации против гриппа на формирование иммунной прослойки среди здоровых лиц, а также в характеристике иммуногенности инактивированной гриппозной вакцины.

Материалы и методы

Клинические материалы. В соответствии с приказом Роспотребнадзора № 373 от 31.03.2005 «О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля за гриппом и острыми респираторными заболеваниями» влияние вакцинации на уровень гуморального популяционного противогриппозного иммунитета было оценено по результатам анализа 2955 сывороток от взрослых доноров, предоставленных городскими и областными центрами гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в субъектах Российской Федерации осенью 2019 г., а также весной и осенью 2020 г. Сыворотки были получены от здоровых доноров (мужчин и женщин) в возрасте 18–60 лет, выборка была случайной и составляла не менее 100 человек из каждого города. Реакция на один из вариантов инактивированной трехвалентной вакцины была оценена при анализе парных сывороток, полученных от 295 здоровых лиц, привитых в сентябре–октябре 2019 г., а также от 112 лиц, вакцинированных осенью 2020 г. Сыворотки были взяты до вакцинации и через 1–1,5 месяца после прививки. Все доноры или их родители дали информированное согласие на участие в исследовании.

Вирусные штаммы. Актуальные вакцинные штаммы вируса гриппа были получены из международных центров по гриппу ВОЗ (центров по контролю и профилактике заболеваний США [Атланта, США] и сотрудничающего центра ВОЗ [Лондон, Англия]).

Реакция торможения гемагглютинации (РТГА) была проведена в соответствии с методическими указаниями МУ 3.3.2.1758-03 2003 [5] с использованием гриппозных диагностикомов (ООО «ППДП», Санкт-Петербург). Сыворотки крови предварительно обрабатывали в течение 18 ч рецептор-разрушающим энзимом (Receptor-destroying enzyme, RDE) производства Denka Seiken (Япония) с последующим прогреванием при 56°C в течение 30 мин. При постановке реакции использовали 0,5% куриные эритроциты. Сероконверсиями считали 4-кратное и более увеличение титров АТ в сыворотках, полученных до и после вакцинации.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ StatsDirect и Statistica 6.0. При множественных попарных сравнениях независимых выборок на одном массиве данных использовали критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения выборочных долей применяли точный критерий Фишера. Мерой взаимосвязи между двумя переменными служил коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s). Нулевые гипотезы отвергались при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Влияние вакцинации на уровень гуморального популяционного противогриппозного иммунитета было оценено методом РТГА по результатам анализа сывороток, полученных в предэпидемический период 2019–2020 гг. от привитых и непривитых взрослых доноров из разных городов РФ (657 образцов из 6 городов), а также после прошедшей эпидемии гриппа (1435 образцов из 14 городов). Для сравнения представлены данные анализа сывороток, полученных в предэпидемический период 2020–2021 гг. от 863 доноров из 8 городов. В каждом из периодов не наблюдалось возрастных различий между группами вакцинированных и невакцинированных. Средний возраст объединенных групп привитых и непривитых лиц составил $30,6 \pm 10,5$; $35,8 \pm 12,3$ и $37,8 \pm 11,2$ осенью 2019, весной 2020 и осенью 2020 гг. соответственно.

В предэпидемический период 2019–2020 гг. (через 1–2 месяца после кампании по вакцинации) доля серопозитивных лиц по отношению ко всем трем компонентам, входящим в состав вакцин данного сезона (А/Брисбен/02/2018(Н1N1)pdm09-подобный вирус; А/Канзас/14/2017(Н3N2); В/Колорадо/06/2017 линии В/Виктория/2/1987), была в 1,4–1,6 раза ($p < 0,01$) выше у вакцинированных (63–80%) по сравнению с непривитыми лицами (40–55%). Весной, по прошествии эпидемии и, соответственно, через 6–7 месяцев после вакцинации, процент серопозитивных лиц снизился в обеих группах в 1,2–1,8 раза. При этом более не наблюдалось значимых различий между вакцинированными и невакцинированными лицами ($p > 0,05$) (табл. 1), что свидетельствовало о падении у части населения уровня противогриппозных АТ, образовавшихся в результате предшествующей вакцинации.

Оценка средних геометрических титров (СГТ) АТ показала, что в предэпидемический период этот показатель по отношению к вирусам А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2), введенным в состав вакцин на сезон 2019–2020 гг., был в 3,4–

Таблица 1. Влияние вакцинации на формирование иммунной прослойки среди взрослых

Table 1. An effect of vaccination on developing immune population among adults

Период Period of monitoring	Число городов Number of cities	Число обслед. лиц Number of persons	Частота выявления серопозитивных лиц (%) по отношению к вирусам The frequency of seropositive persons (%) to viruses																							
			А/Брисбен/ 02/2018 (H1N1)pdm09- подобный A/Brisbane/ 02/2018 (H1N1)pdm09-like		А/Гуандун- Маonan/ SWL1536/2019 (H1N1)pdm09- подобный A/Guangdong- Maonan/ SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like		А/Канзас/ 14/2017(H3N2) A/Kansas/ 14/2017(H3N2)		А/Гонконг/ 2671/2019 (H3N2) A/Hong Kong/ 2671/2019 (H3N2)		В/Пхукет/ 3073/2013 (Ямагатская линия) V/Phuket/ 3073/2013 (Yamagata lineage)		В/Колорадо/ 06/2017 (Виктор. линия) V/Colorado/ 06/2017 (Victoria lineage)		В/Вашингтон/ 02/2019 (Виктор. линия) V/Washington/ 02/2019 (Victoria lineage)											
осень 2019 г. (предэпидем. 2019–2020 гг.) 2019 autumn (2019–2020 pre-epidemic)	6	+	80,8	55,6	1,5**	н/а n/a	н/а n/a	30,9	31,0	1,0	51,1	35,0	1,5	61,1	60,0	1,0	24,2	28,2	0,9	35,9	31,6	1,1	18,4	17,3	1,1	
		–	–	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*
весна 2020 г. (постэпидем. 2019–2020 гг.) 2020 spring (2019–2020 post-epidemic)	14	+	532	54,6	47,0	1,2	н/а n/a	н/а n/a	30,9	31,0	1,0	51,1	35,0	1,5	61,1	60,0	1,0	24,2	28,2	0,9	35,9	31,6	1,1	18,4	17,3	1,1
		–	–	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*
осень 2020 г. (предэпидем. 2020–2021 гг.) 2020 autumn (2020–2021 pre-epidemic)	8	+	360	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	63,4	39,9	1,6**	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	71,1	49,8	1,4**	37,7	37,4	1,0	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	44,8	27,7	1,6**
		–	–	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*	+	–	*

Примечания. «+» — вакцинированные доноры, «-» — невакцинированные доноры, «*» — кратность различий доли серопозитивных лиц между группами вакцинированных и невакцинированных волонтеров, н/а — не анализировано в РТГА (замена штаммового состава в вакцине на сезон 2020–2021 гг.), ** — наличие значимых различий между группами вакцинированных и невакцинированных лиц (p < 0,01).
Notes. «+» — vaccinated donors, «-» — unvaccinated donors, * — multiplicity of differences in the proportion of seropositive individuals between the groups of vaccinated and unvaccinated volunteers, n/a — not analyzed by the HIT (replacement of the strain composition in the vaccine for the 2020–2021 season), ** — significant differences between the groups of vaccinated and unvaccinated persons (p < 0.01).

6,8 раза выше у вакцинированных по сравнению с непривитыми донорами ($p < 0,01$). Однако СГТ АТ к вирусу В/Колорадо/06/17 были сопоставимы ($p > 0,05$) у привитых и непривитых доноров, несмотря на значимые различия в доле серопозитивных лиц. В дополнение к этому титры АТ к данному штамму, в отличие от компонентов вирусов гриппа А, не достигали защитного уровня (1/40) даже в группе вакцинированных. Иная картина наблюдалась при анализе сывороток, собранных весной 2020 г., по прошествии эпидемии. Кратность отличий титров АТ к вирусам гриппа А и В, входящим в вакцину в 2019/2020 гг., у привитых и непривитых лиц составила лишь 1,4–1,6 ($p > 0,05$). При этом у привитых доноров СГТ АТ ко всем компонентам соответствующей сезонной вакцины снизились в 2,6–3,5 раза ($p < 0,01$) по сравнению с предэпидемическим периодом осени 2019 г., опустившись значительно ниже защитного уровня (табл. 2).

Вирусы, принадлежащие к Ямагатской линии, не входили в состав трехвалентных вакцин, использованных для массовой вакцинации населения в последние 4 сезона. Закономерно, что титры АТ к вирусу гриппа В/Пхукет/307/2013 в течение всего периода наблюдения были низкими и сопоставимыми у вакцинированных и непривитых доноров. При этом они лишь незначительно ($p > 0,05$) уступали значениям, выявленным для вакцинного вируса В/Колорадо/06/2017 Викторианской линии (табл. 2).

Что касается ответа на новые вирусы А/Гуандун-Маонан/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09, А/Гонконг/2671/2019 (H3N2) и В/Вашингтон/02/2019, введенные в состав вакцин на сезон 2020–2021 гг., то весной 2020 г., до проведения очередной вакцинальной кампании, между группами вакцинированных и невакцинированных не наблюдалось различий в состоянии гуморального коллективного иммунитета. Частота серопозитивных лиц и СГТ АТ к вирусам А/Гуандун-Маонан/SWL1536/2019 и В/Вашингтон/02/2019 были низкими в обеих группах, значимо уступая ($p < 0,01$) данным, полученным для вирусов А/Брисбен/02/2018 и В/Колорадо/06/2017 соответственно. В то же время оба показателя, характеризующие уровень иммунитета к новому H3-компоненту А/Гонконг/2671/2019, были в этом случае выше, чем для предыдущего вакцинного вируса А/Канзас/14/2017, особенно у непривитых (в 1,7 раза, $p < 0,01$). Закономерно, что после вакцинации, проведенной в преддверии следующего эпидсезона осенью 2020 г., реакция на все новые штаммы в группе вакцинированных значимо превышала таковую в группе непривитых лиц. Однако показатели, полученные для нового вакцинного штамма В/Вашингтон/02/2019

Викторианской линии, были сопоставимы с наблюдаемыми для вируса В/Пхукет/3073/2013, не входящего в состав трехвалентных вакцин. СГТ АТ к вирусам гриппа В, в отличие от выявленных для вирусов гриппа А, не достигали защитного уровня даже у вакцинированных. В дополнение к этому СГТ АТ к вакцинным вирусам А и В были в 1,8–2,4 раза ниже ($p < 0,01$) у привитых осенью 2020, чем у вакцинированных осенью 2019 г. (табл. 1 и 2). Это косвенно указывает на более низкую иммуногенность сезонной инактивированной вакцины с обновленным штаммовым составом.

Помимо влияния, оказанного вакцинацией на состояние популяционного иммунитета взрослого населения РФ, была оценена иммуногенность одного из вариантов инактивированной трехвалентной вакцины на ограниченном контингенте. В РТГА были проанализированы парные сыворотки, полученные от 295 здоровых лиц, привитых в сентябре–октябре 2019 г. в Республике Саха. Кровь для анализа брали непосредственно до и через месяц после прививки. Вакцинированные были разделены на 3 возрастные группы: дети 3–14 лет ($n = 50$), подростки 15–17 лет ($n = 24$), а также взрослые люди старше 18 лет ($n = 221$). Средний возраст составил $8,6 \pm 3,3$, $15,5 \pm 0,8$ и $26,9 \pm 16,2$ лет соответственно. Характер ответа на препарат зависел от возраста. Наиболее активная реакция наблюдалась у детей до 14 лет. В данной группе высокими были показатели частоты сероконверсий, СГТ АТ в поствакцинальных пробах, а также кратность прироста АТ ко всем трем компонентам вакцины вирусам: А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и гриппа В Викторианской линии. У подростков 15–17 лет и взрослых лиц эти характеристики были в целом ниже.

Во всех трех группах реакция на вирус гриппа В уступала таковой, выявленной для вирусов гриппа А обоих субтипов. Особенно низкие показатели были получены у взрослых доноров и подростков. В этих группах СГТ АТ к вирусу гриппа В после вакцинации были в 2,3–6,6 раза и 5,6–8,5 раза ниже ($p < 0,01$), чем для вирусов гриппа А(H1N1)pdm09 и А(H3N2) соответственно (табл. 3 и 4).

Для оценки иммуногенности той же инактивированной трехвалентной вакцины со штаммовым составом, обновленным на сезон 2020–2021 гг., были проанализированы парные сыворотки 112 лиц двух возрастных групп — подростков 9–14 лет ($n = 30$, средний возраст $11,6 \pm 1,5$ лет) и взрослых ($n = 82$, средний возраст $53,9 \pm 16,5$ лет), привитых в сентябре–октябре 2020 г. в Белгородской области. В данном случае частота сероконверсий и кратность прироста АТ ко всем трем компонентам вакцины были сопоставимы для обеих возрастных групп.

Таблица 2. Влияние вакцинации на СГТ противогриппозных антител у здоровых взрослых доноров
Table 2. An effect of vaccination on GMT of anti-influenza antibodies in healthy adult volunteers

Период Period of monitoring	Число городов Number of cities	Число обслед- лиц Number of persons	Частота выявления серопозитивных лиц (%) по отношению к вирусам The frequency of seropositive persons (%) to viruses																
			А/Брисбен/ 02/2018 (H1N1)pdm09- подобный A/Brisbane/ 02/2018(H1N1) pdm09-like		А/Гуандун- Маонан/ SWL1536/2019 (H1N1)pdm09- подобный A/Guangdong- Maonan/ SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like		А/Канзас/ 14/2017(H3N2) A/Kansas/ 14/2017(H3N2)		А/Гонконг/ 2671/2019 (H3N2) A/Hong Kong/ 2671/2019 (H3N2)		В/Пхукет/ 3073/2013 (Ямагатская линия) V/Phuket/ 3073/2013 (Yamagata lineage)		В/Колорадо/ 06/2017 (Виктор. линия) V/Colorado/ 06/2017 (Victoria lineage)		В/Вашингтон/ 02/2019 (Виктор. линия) V/Washington/ 02/2019 (Victoria lineage)				
осень 2019 г. (предэпидем. 2019–2020 гг.) 2019 autumn (2019–2020 pre-epidemic)	6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
весна 2020 г. (постэпидем. 2019–2020 гг.) 2020 spring (2019–2020 post-epidemic)	14	+	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	
		–	96,7	28,0	3,4**	80,7	12,3	6,6**	32,8	35,1	0,9	7,9	9,4	0,8	14,8	10,9	1,4	5,8	4,6
осень 2020 г. (предэпидем. 2020–2021 гг.) 2020 autumn (2020–2021 pre-epidemic)	8	+	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a	н/а n/a
		–	27,8	18,9	1,5	26,7	16,3	1,6	45,7	20,6	2,2**	21,0	18,0	1,2	14,8	10,9	1,4	17,7	11,3

Примечания. «+» — вакцинированные доноры, «-» — невакцинированные доноры, «↔» — кратность различий доли серопозитивных лиц между группами вакцинированных и невакцинированных волонтеров, н/а — не анализировано в РТГА (замена штаммового состава в вакцине на сезон 2020–2021 гг.), ** — наличие значимых различий между группами вакцинированных и невакцинированных лиц ($p < 0,01$).
Notes. «+» — vaccinated donors, «-» — unvaccinated donors, * — multiplicity of differences in the proportion of seropositive individuals between the groups of vaccinated and unvaccinated volunteers, n/a — not analyzed by the HIT (replacement of the strain composition in the vaccine for the 2020–2021 season), ** — significant differences between the groups of vaccinated and unvaccinated persons ($p < 0,01$).

Таблица 3. Иммуногенность трехвалентной инактивированной вакцины по отношению к вирусам гриппа А для детей и взрослых, привитых осенью 2019 г.

Table 3. Immunogenicity of the trivalent inactivated influenza A virus vaccine for children and adults vaccinated in autumn 2019

Параметры Characteristics	Дети 3–14 лет (8,6±3,3 лет) Children aged 3–14 years (8,6±3,3 years) n = 50		Дети 15–17 лет (15,5±0,8 лет) Children aged 15–17 years (15,5±0,8 years) n = 24		Взрослые (26,9±16,2 лет) Adults (26,9±16,2 years) n = 221	
	А/Брисбен/ 02/2018(H1N1) pdm09-подобный A/Brisbane/ 02/2018(H1N1) pdm09-like	А/Канзас/ 14/2017(H3N2) A/Kansas/ 14/2017(H3N2)	А/Брисбен/ 02/2018(H1N1) pdm09-подобный A/Brisbane/ 02/2018(H1N1) pdm09-like	А/Канзас/ 14/2017(H3N2) A/Kansas/ 14/2017(H3N2)	А/Брисбен/ 02/2018(H1N1) pdm09-подобный A/Brisbane/ 02/2018(H1N1) pdm09-like	А/Канзас/ 14/2017(H3N2) A/Kansas/ 14/2017(H3N2)
Частота сероконверсий (%) Seroconversion rates (%)	54,0	80,0	12,5	62,5	23,5	56,6
СГТ антител до/после вакцинации (обратные величины) GMT of antibodies before/after vaccination (reciprocal values)	94,5/452,5	35,8/342,9	130,7/179,8	46,2/232,9	53,7/71,6	42,3/146,5
Кратность прироста титров антител* Increase in antibody titers*	4,8	9,8	1,4	5,0	1,3	3,5
Доля серопозитивных лиц (с титрами АТ ≥ 1/40) до/после вакцинации (%) Frequency of seropositive persons (with antibody titers ≥ 1/40) before/after vaccination (%)	80,0/96,0	52,0/96,0	100/95,8	62,5/95,8	73,3/86,9	67,9/91,4
Частота снижения титров АТ после вакцинации (%)** Frequency of decrease in antibody titers after vaccination (%)**	0	6,0	25,0	8,3	28,5	12,2

Примечания. * — среднегрупповое соотношение титров АТ после и до вакцинации, ** — выявление случаев снижения титров АТ в поствакцинальных сыворотках по сравнению с уровнем АТ в пробах, полученных до вакцинации. Доля (%) от общего числа привитых.

Notes. * — average group ratio of antibody titers after and before vaccination, ** — identification of reduction in antibody titers in post-vaccination sera compared to the level of antibodies in samples obtained before vaccination. Percentage (%) of total vaccinated.

Таблица 4. Иммуногенность трехвалентной инактивированной вакцины В для детей и взрослых, привитых осенью 2019 г.

Table 4. Immunogenicity of the trivalent inactivated influenza B virus vaccine for children and adults vaccinated in autumn 2019

Параметры Characteristics	Дети 3–14 лет Children aged 3–14 years n = 50		Дети 15–17 лет Children aged 15–17 years n = 24		Взрослые Adults n = 221	
	В/Колорадо/ 6/2017 (Виктор- линия) V/Colorado/ 06/2017 (Victoria lineage)	В/Пхукет/ 3073/2013 (Ямагат- линия) V/Phuket/ 3073/2013 (Yamagata lineage)	В/Колорадо/ 6/2017 (Виктор- линия) V/Colorado/ 06/2017 (Victoria lineage)	В/Пхукет/ 3073/2013 (Ямагат- линия) V/Phuket/ 3073/2013 (Yamagata lineage)	В/Колорадо/ 6/2017 (Виктор- линия) V/Colorado/ 06/2017 (Victoria lineage)	В/Пхукет/ 3073/2013 (Ямагат- линия) V/Phuket/ 3073/2013 (Yamagata lineage)
Частота сероконверсий (%) Seroconversion rates (%)	56,0	22,0	16,7	4,2	17,2	7,2
СГТ антител до/после вакцинации (обратные величины) GMT of antibodies before/after vaccination (reciprocal values)	10,7/40,6	18,4/27,9	20,6/27,5	30,8/25,9	19,8/26,0	21,5/20,0
Кратность прироста титров антител* Increase in antibody titers*	3,8	1,5	1,3	0,8	1,3	0,9
Доля серопозитивных лиц (с титрами АТ ≥ 1/40) до/после вакцинации (%) Frequency of seropositive persons (with antibody titers ≥ 1/40) before/ after vaccination (%)	16,0/68,0	34,0/50,0	33,3/45,8	54,2/45,8	35,7/49,8	43,9/39,8
Частота снижения титров АТ после вакцинации (%)** Frequency of decrease in antibody titers after vaccination (%)**	2,0	6,0	16,7	16,7	18,6	19,9

Примечания. * — среднегрупповое соотношение титров АТ после и до вакцинации, ** — выявление случаев снижения титров АТ в поствакцинальных сыворотках по сравнению с уровнем АТ в пробах, полученных до вакцинации. Доля (%) от общего числа привитых.

Notes. * — average group ratio of antibody titers after and before vaccination, ** — identification of reduction in antibody titers in post-vaccination sera compared to the level of antibodies in samples obtained before vaccination. Percentage (%) of total vaccinated.

Таблица 5. Иммуногенность трехвалентной инактивированной вакцины для детей и взрослых, привитых осенью 2020 г.
 Table 5. Immunogenicity of the trivalent inactivated vaccine for children and adults vaccinated in autumn 2020

Параметры Characteristics	Дети 9–14 лет (11,6±1,5 лет), n = 30 Children aged 9–14 years (11,6±1,5 years), n = 30				Взрослые (53,9±16,5 лет), n = 82 Adults (53,9±16,5 years), n = 82			
	А/Гуандун-Маонан/ SWL1536/ 2019(H1N1)pdm09- подобный A/Guangdong-Maonan/ SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like	А/Гонконг/ 2671/2019 (H3N2) A/Hong Kong/ 2671/2019 (H3N2)	В/Вашингтон/ 02/2019 (Виктор- линия) V/Washington/ 02/2019 (Victoria lineage)	В/Пхукет/ 3073/2013 (Ямагат- линия) V/Phuket/ 3073/2013 (Yamagata lineage)	А/Гуандун-Маонан/ SWL1536/ 2019(H1N1)pdm09- подобный A/Guangdong-Maonan/ SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like	А/Гонконг/ 2671/2019 (H3N2) A/Hong Kong/ 2671/2019 (H3N2)	В/Вашингтон/ 02/2019 (Виктор- линия) V/Washington/ 02/2019 (Victoria lineage)	В/Пхукет/ 3073/2013 (Ямагат- линия) V/Phuket/ 3073/2013 (Yamagata lineage)
Частота сероконверсий (%) Seroconversion rates (%)	60,0	40,0	50,0	40,0	64,6	40,2	54,9	22,0
СГТ антител до/после вакцинации (обратные величины) GMT of antibodies before/ after vaccination (reciprocal values)	3,9/36,5	28,8/52,7	2,5/12,2	2,3/9,3	4,3/31,3	9,8/24,8	2,8/19,0	3,1/4,1
Кратность прироста титров антител* Increase in antibody titers*	9,4	1,8	4,9	4,0	7,3	2,5	6,8	1,3
Доля серопозитивных лиц (с титрами АТ ≥ 1/40) до/после вакцинации (%) Frequency of seropositive persons (with antibody titers ≥ 1/40) before/after vaccination (%)	23,3/66,7	70,0/80,0	10,0/46,7	10,0/30,0	19,5/64,6	35,4/53,7	8,5/46,3	9,8/17,1
Частота снижения титров АТ после вакцинации (%)** Frequency of decrease in antibody titers after vaccination (%)**	10,0	40,0	3,3	16,7	13,4	23,2	9,8	17,1

Примечания. * — среднегрупповое соотношение титров АТ после и до вакцинации, ** — выявление случаев снижения титров АТ в поствакцинальных сыворотках по сравнению с уровнем АТ в пробах, полученных до вакцинации. Доля (%) от общего числа привитых.

Notes. * — average group ratio of antibody titers after and before vaccination, ** — identification of reduction in antibody titers in post-vaccination sera compared to the level of antibodies in samples obtained before vaccination. Percentage (%) of total vaccinated.

Это же относится и к СГТ АТ, за исключением НЗ-компонента. К вирусу А/Гонконг/2671/2019 уровень АТ в поствакцинальных сыворотках был в 2 раза выше ($p < 0,05$) у детей, чем у взрослых. Следует отметить, что через 1–1,5 месяца после прививки показатели СГТ АТ к вакцинному штамму Викторианского вируса гриппа В уступали таковым, определенным для вирусов гриппа А, особенно у детей (в 3–4 раза, $p < 0,01$) (табл. 5).

Интересно, что у части привитых как в 2019, так и в 2020 гг. наблюдались сероконверсии к вирусу гриппа В Ямагатской линии (от 4 до 40% случаев), который не входил в состав анализируемой вакцины (табл. 4, 5). При этом в 78–100% таких случаев повышение уровня АТ, специфичных к вирусу В/Пхукет/3073/13, наблюдали синхронно с сероконверсиями к существующим вакцинным вирусам гриппа В Викторианской линии.

Обращает на себя внимание значительное число лиц (особенно среди привитых в 2019 г.), имеющих в крови еще до иммунизации услов-

но-протективный уровень противогриппозных АТ. В ряде случаев (в 2–40% от общего числа привитых) высокое содержание в крови штамм-специфичных преобладающих АТ (титры $\geq 1/40$) было ассоциировано не с сероконверсиями, но, наоборот, с падением титров АТ к соответствующим вирусам в сыворотках, полученных после вакцинации, — в 4–16 раз относительно исходного уровня (табл. 3, 4, 5).

Анализ суммарной выборки вакцинированных лиц показал значимую обратную зависимость между титрами штамм-специфичных преобладающих АТ в крови и частотой выявленных сероконверсий. Коэффициент корреляции Спирмена (R_s) между этими параметрами варьировал в пределах $-0,94/-0,99$ ($p < 0,01$) (рис. 1, 2). Положительный ответ на вакцинные компоненты значительно чаще наблюдали у лиц с низким предвакцинальным уровнем грипп-специфичных АТ. Интересно, что этой закономерности подчинялись также АТ к вирусу гриппа В Ямагатской линии, не входившему в состав вакцин.

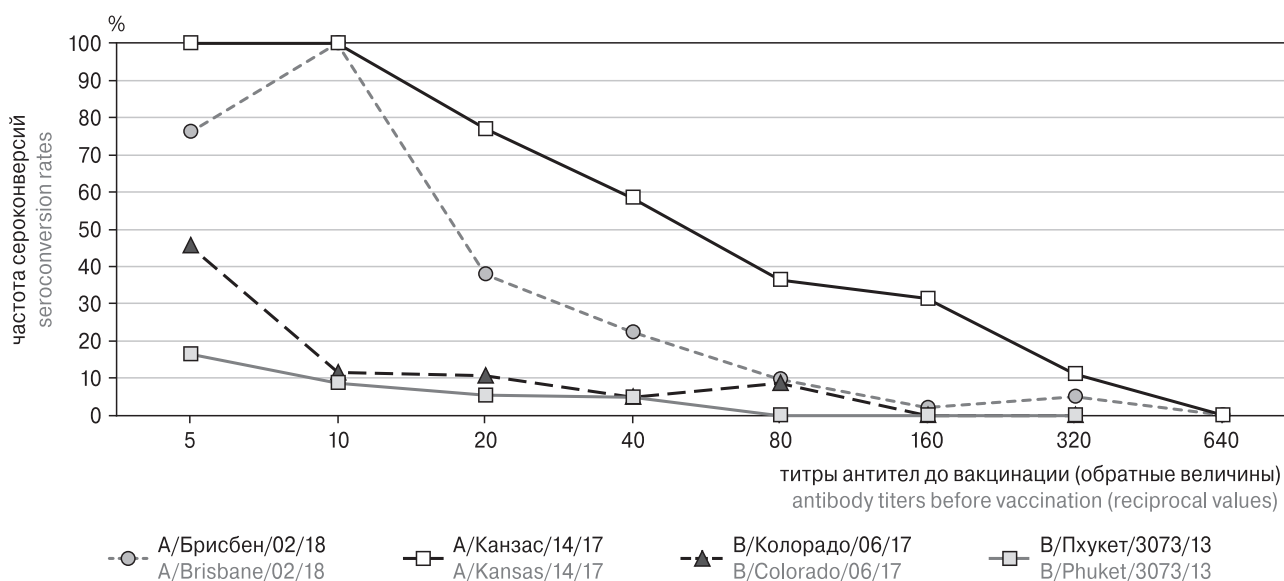


Рисунок 1. Зависимость ответа на введение трехвалентной инактивированной вакцины от уровня преобладающих вирус-специфических антител в крови взрослых и подростков ($n = 245$), привитых осенью 2019 г.

Figure 1. A relation between response to exposure of trivalent inactivated vaccine and pre-existing level of serum virus-specific antibodies in adults and adolescents ($n = 245$) vaccinated in autumn 2019

Примечания. Ось ординат — частота сероконверсий, выявленная в парных сыворотках у доноров с указанным титром антител до вакцинации, ось абсцисс — титры антител до вакцинации (обратные величины). R_s — коэффициент корреляции Спирмена — отрицательная корреляция между титрами вирус-специфических антител в сыворотках до вакцинации и частотой сероконверсий к соответствующему вирусу, выявленной в ответ на вакцинацию: А(H1N1)pdm09 $R_s = -0,95$, $p = 0,001$; А(H3N2) $R_s = -0,99$, $p = 0,0002$; В Виктор. $R_s = -0,95$, $p = 0,007$; В Ямагат. $R_s = -0,96$, $p = 0,005$.

Notes. Y-axis denotes rate of seroconversion detected in paired sera from volunteers with the indicated antibody titer before vaccination, X-axis — antibody titers before vaccination (reciprocal values). R_s — Spearman's correlation coefficient — negative correlation between the serum titers of virus-specific antibodies before vaccination and rate of seroconversion to the corresponding virus detected in response to vaccination: A(H1N1)pdm09 $R_s = -0,95$, $p = 0,001$; A(H3N2) $R_s = -0,99$, $p = 0,0002$; B Victoria-like $R_s = -0,95$, $p = 0,007$; B Yamagata-like $R_s = -0,96$, $p = 0,005$.

Таким образом, иммуногенная активность вакцин зависела от возраста, а также от уровня в крови вирус-специфических предсуществующих АТ.

Обсуждение

В настоящее время активно обсуждаются вопросы стратегии и тактики профилактики гриппа, включая вакцинацию. При сочетании вакцинных компонентов с циркулирующими вирусами эффективность сезонных гриппозных вакцин может превышать 60% [1, 14]. В то же время антигенное несоответствие между циркулирующими и вакцинными вирусами является одной из основных причин низкой эффективности вакцин. Серьезную проблему в этом плане представляют вирусы гриппа В, относящиеся к Викторианской или Ямагатской линиям, а также чрезвычайно гетерогенная группа вирусов гриппа А(Н3N2) [7, 8]. Успех программы вакцинации, помимо антигенного состава препарата, зависит от восприимчивости человеческой популяции к реально циркулирующим вирусам. В этой связи предметом

активного изучения является уровень вирус-специфического популяционного иммунитета, необходимый для ограничения распространения инфекции [6, 15].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о положительном вкладе вакцинации в формирование коллективного иммунитета против гриппа. Доказательством этого служат значительно более высокие показатели гуморального противовирусного иммунитета у привитых лиц по сравнению с невакцинированными, выявленные в различных городах РФ осенью 2019 и 2020 гг. С другой стороны, показана нестабильность поствакцинального противогриппозного гуморального иммунитета. Подтверждением этого служит значительное снижение показателей СГТ грипп-специфических АТ и доли серопозитивных лиц, выявленное через 6–7 месяцев после вакцинации (весной 2020 г.), по сравнению с предэпидемическим периодом (осенью 2019 г.). Результатом может быть уменьшение невосприимчивой к гриппу прослойки работоспособного населения.

Интересно, что в постэпидемический период (весной 2020 г.) как у привитых, так и, в еще

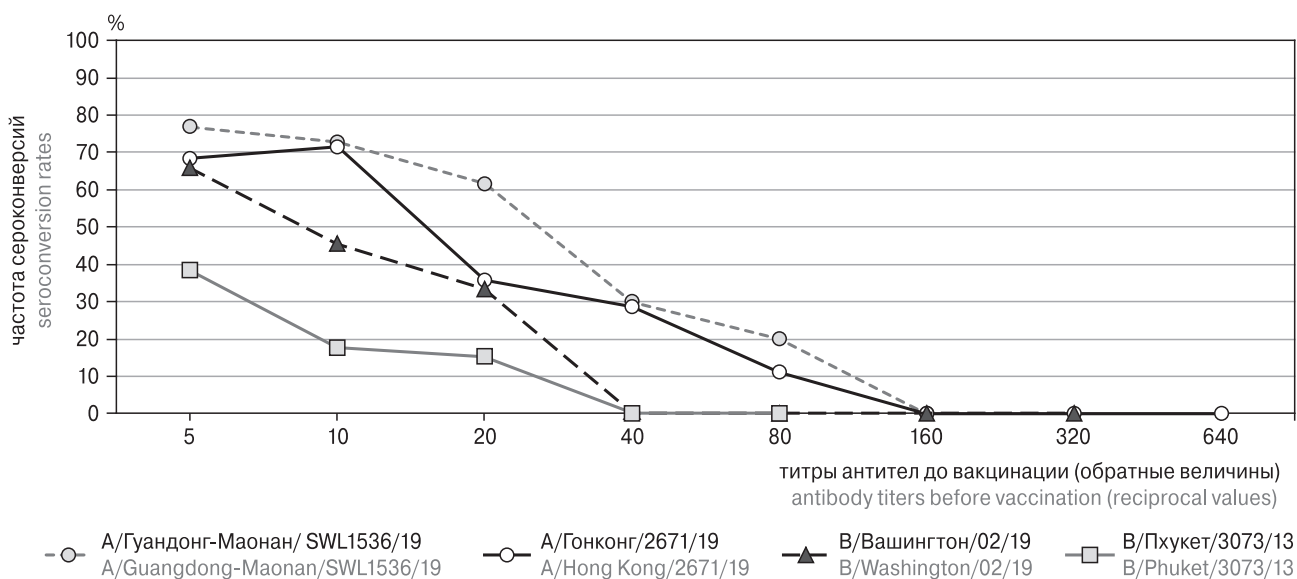


Рисунок 2. Зависимость ответа на введение инактивированной вакцины от уровня предсуществующих вирус-специфических антител в крови детей и взрослых (n = 112), привитых осенью 2020 г.

Figure 2. A relation between response to exposure to trivalent inactivated vaccine on the pre-existing level of serum virus-specific antibodies in children and adults (n = 112) vaccinated in autumn 2020

Примечания. Ось ординат — частота сероконверсий, выявленная в парных сыворотках у доноров с указанным титром антител до вакцинации, ось абсцисс — титры антител до вакцинации (обратные величины). R_s — коэффициент корреляции Спирмена: A(H1N1)pdm09 $R_s = -0,95$, $p = 0,01$; A(H3N2) $R_s = -0,94$, $p = 0,0002$; В Виктор. $R_s = -0,94$, $p = 0,005$; В Ямагат. $R_s = -0,97$, $p = 0,005$.

Notes. Y-axis denotes rate of seroconversion detected in paired sera from volunteers with the indicated antibody titer before vaccination, X-axis — antibody titers before vaccination (reciprocal values). R_s — Spearman's correlation coefficient: A(H1N1)pdm09 $R_s = -0,95$, $p = 0,01$; A(H3N2) $R_s = -0,94$, $p = 0,0002$; B Victoria-like $R_s = -0,94$, $p = 0,005$; B Yamagata-like $R_s = -0,97$, $p = 0,005$.

большой степени, у невакцинированных лиц показатели состояния иммунитета были выше к новому НЗ-компоненту А/Гонконг/2671/2019, который ввели в состав вакцин только в следующем эпидсезоне, чем к вирусу А/Канзас/14/2017, входящему в вакцины на сезон 2019–2020 гг. Эти результаты отражают несоответствие между составом вакцин и реально циркулирующими вирусами, поскольку согласно данным Национального центра по гриппу при НИИ гриппа в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в России циркулировали вирусы, генетически близкие вирусу А/Гонконг/2671/2019 (генетическая подгруппа 3С.2alb+Т135К-В), но не вирусу А/Канзас/14/2017 (клайд 3С.3а) [2]. Таким образом, высокий уровень иммунитета к вирусу А(Н3N2) у населения, выявленный весной 2020 г., является результатом не вакцинации, а инфекции, перенесенной на фоне антигенно несоответствующей НЗ-составляющей вакцин. Оценка уровня популяционного иммунитета показала также недостаточную иммуногенность вакцинного компонента вирусов гриппа В.

Помимо влияния вакцинации на состояние противогриппозного популяционного иммунитета среди взрослого населения РФ в 2019–2020 гг., была оценена иммуногенность инактивированной трехвалентной сезонной гриппозной вакцины у ограниченного контингента здоровых лиц.

Известно, что на индивидуальную чувствительность к вакцине и эффективность вакцинации может оказывать влияние множество демографических факторов, таких как возраст, состояние здоровья, пол, персональная история предшествующих заболеваний и вакцинаций [1, 13, 23].

Согласно полученным нами данным, в оба эпидсезона (2019–2020 гг. и 2020–2021 гг.) характер реакции на вакцину зависел от возраста. У детей в возрасте до 14 лет наблюдался более выраженный ответ по сравнению с лицами старшего возраста. При этом, так же как и при анализе состояния популяционного иммунитета, была показана недостаточная иммуногенность антигенов (АГ) вакцинных вирусов гриппа В. Эти результаты согласуются с данными других исследователей о сниженной иммуногенности компонентов вирусов гриппа В по сравнению с компонентами вируса гриппа А в составе некоторых коммерческих инактивированных вакцин [24]. Кроме того, эффективность инактивированных вакцин в предотвращении гриппа В оставалась достаточно низкой как у детей, так и у взрослых, вне зависимости от соответствия штаммового состава вакцин реально циркулировавшим вирусам [29, 32].

Интересным оказался факт выявления у привитых сероконверсий к вирусу грип-

па В Ямагатской линии (от 4 до 40%), который не входил в состав анализируемой вакцины. При этом абсолютное большинство случаев (78–100%) повышения АТ к вирусу В/Пхукет/3073/2013 наблюдали синхронно с сероконверсиями к вакцинным Викторианским вирусам гриппа В. Реальность таких реакций подтверждают данные литературы. Так, у привитых волонтеров наряду с АТ к новому вакцинному вирусу гриппа В наблюдали образование АТ также к вирусам гриппа В гетерологичной линии, не входящим в состав вакцин [19, 25]. Такие неспецифические конверсии могут быть результатом реактивации долгоживущих В-клеток памяти в ответ на воздействие белковых последовательностей, сходных по структуре с теми, с которыми иммунная система имела контакт ранее [31]. Еще одним объяснением может быть неспецифическая антиген-независимая поликлональная активация В-клеток памяти (bystander activation), образовавшихся в течение жизни в результате предшествующих инфекций [22]. В нашем случае для стимуляции уже сформированной иммунологической памяти имеются все основания, поскольку вирусы, подобные штамму В/Пхукет/3073/2013, циркулировали на территории РФ в сезоны 2014–2015, 2017–2018, 2018–2019 и 2019–2020 гг. [3].

Помимо этого показана возможность образования *de novo* истинно кросс-реактивных гемагглютинирующих АТ, взаимодействующих с вирусами гриппа В как Ямагатской, так и Викторианской линий [19, 25, 28, 33], поскольку идентичность аминокислотных последовательностей молекулы НА1 вирусов гриппа В Ямагатской и Викторианской линий составляет 89,6–92,8%, что в 3 раза превосходит таковую у вирусов гриппа Н1 и Н3 [31].

В результате оценки иммуногенности инактивированной гриппозной вакцины была показана обратная связь между уровнем предсуществующих штамм-специфичных АТ, выявленных в крови на момент прививки, и образованием АТ к соответствующему вакцинному компоненту после введения препарата. При этом влияние предсуществующих иммуноглобулинов памяти носило антиген-специфичный характер. Сероконверсии к каждому вакцинному компоненту значительно чаще наблюдали у лиц с низким исходным уровнем в крови АТ именно к данному вирусу. Эти результаты согласуются с данными других исследователей, наблюдавших такую же закономерность у людей, привитых инактивированными гриппозными вакцинами [10, 12, 27].

По нашим наблюдениям, у части привитых (до 40%) высокое содержание в крови штамм-специфичных предсуществующих АТ (титры $\geq 1/40$ по данным РТГА) было ассоциировано

не с увеличением, а с падением после вакцинации уровня АТ к соответствующим вирусам. При этом снижение было АГ-специфичным и независимым от уровня АТ к другим АГ.

Известно, что АТ класса G обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами и способны, в зависимости от обстоятельств, усиливать или ингибировать образование АТ по принципу обратной связи. Описаны некоторые механизмы дозозависимой АГ-специфичной супрессии (вплоть до 100% ингибирования) адаптивного В-клеточного иммунитета предшествующими АТ, которые являются результатом функционирования В-клеток памяти, способных в течение длительного времени после предшествующих инфекций или вакцинаций поддерживать достаточно высокий уровень «иммуноглобулинов памяти». При этом Т-клеточный иммунитет остается незатронутым. Эти механизмы препятствуют гиперактивации В-клеток в ситуации, когда на момент введения антигена содержание в крови специфических к нему IgG уже достаточно велико и способно обеспечить защиту организма. Так, на мембранах некоторых иммунокомпетентных клеток экспрессируются ингибирующие рецепторы FcγRIIb (CD32B), которые взаимодействуют с Fc-фрагментами молекул IgG, входящих в состав иммунных комплексов (ИК), но не реагируют со свободными мономерными IgG. Одновременное связывание В-клеточных рецепторов (BCR) и FcγRIIb ИК, образованными повторно введенными родственными АГ и предшествующими специфичными к ним АТ, приводит к ингибированию функций В-клеток: активации, пролиферации, дифференцировки в АТ-продуцирующие плазматические клетки и синтезу АТ. Поскольку FcγRIIb экспрессируются на мембранах АГ-презентирующих дендритных клеток, В-клеток памяти, зрелых В-лимфоцитов, а также долгоживущих плазматических клеток, локализованных в селезенке и костном мозге, опосредованные ими реакции позволяют не только ингибировать формирование первичного адаптивного В-клеточного ответа, но и снижать уровень уже существующего [17, 18, 20, 34], что наблюдалось в нашем случае.

Степень влияния предшествующего противовирусного иммунитета на поствакцинальный ответ трудно поддается анализу из-за его индивидуального характера. Тем не менее в целом ряде работ приводятся доказательства снижения эффективности повторных ежегодных вакцинаций [7, 30].

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что показатели иммуногенности инактивированной гриппозной вакцины варьируют в зависимости от конкретной выборки привитых лиц. Одним из факторов влияния является состояние предшествующего вирусспецифического иммунитета вакцинированных лиц, которое отражает историю предшествующих заболеваний и прививок и имеет тенденцию изменяться с возрастом. У иммунных лиц с высоким содержанием в крови противогриппозных АТ может наблюдаться отсутствие реакции на последующее введение структурно сходных АГ или снижение (возможно, временное) содержания уже существующих АТ заданной специфичности. Можно предположить, что такая частичная супрессия адаптивного В-клеточного иммунитета в целом не влияет негативно на уровень протекции от гриппа, которая может осуществляться за счет циркулирующих кросс-реактивных предшествующих IgG памяти, Т-клеточных реакций и активации других механизмов адаптивного иммунитета

Благодарности

Авторы статьи выражают глубокую признательность руководству и сотрудникам городских и областных центров гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, сотрудничающих с ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России по вопросам изучения противогриппозного популяционного иммунитета и эффективности вакцинации. Особую благодарность авторы выражают сотрудникам ЦГиЭ в Республике Саха (Якутия) и Белгородской области за предоставление для анализа сывороток вакцинированных лиц.

Список литературы/References

1. Даниленко Д.М., Соминина А.А., Комиссаров А.Б., Писарева М.М., Гужов Д.А., Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Рожкова Е.Г., Суховецкая В.Ф., Тимонина В.С., Столяров К.А., Петров Д.В., Смородинцева Е.А., Бакаев М.И., Леванюк Т.П., Афанасьева О.И., Лиознов Д.А., Яковлев А.А., Васин А.В. Эффективность вакцинации от гриппа в снижении частоты госпитализаций, оцененная на разных стадиях эпидемического цикла // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, № 5. С. 63–69. [Danilenko D.M., Somnina A.A., Komissarov A.B., Pisareva M.M., Guzhov D.A., Dondurey E.A., Obraztsova E.V., Rozhkova E.G., Sukhovetskaya V.F., Timonina V.S., Stolyarov K.A., Petrov D.V., Smorodintseva E.A., Bakaev M.I., Levanyuk T.P., Afanasyeva O.I., Lioznov D.A., Vasin A.V., Yakovlev A.A. Influenza vaccine effectiveness assessed at different stages of the epidemic cycle in reducing the frequency of hospitalization with influenza. *Epidemiologiya i vaktinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2019, vol. 18, no. 5, pp. 63–69. (In Russ.)] doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-63-69

2. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 22 неделю 2020 года (25.05.20–31.05.20). Ситуация в России. Резюме. [National weekly influenza bulletin of the Russian Federation week 22 of 2020 (25.05.20–31.05.20). The situation in Russia. Summary. (In Russ.)] URL: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2020&week=22
3. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 2 неделю 2022 года (10.01.22–16.01.22). Ситуация в России. Резюме. [National weekly influenza bulletin of the Russian Federation week 2 of 2022 (10.01.22–16.01.22). The situation in Russia. Summary. (In Russ.)] URL: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics
4. Изучение популяционного иммунитета к гриппу у населения Российской Федерации: методические указания МУ 3.1.3490-17. Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 27 октября 2017 г. [Study of population immunity against influenza in the population of the Russian Federation: methodical guideline МУ 3.1.3490-17. Approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on October 27, 2017. (In Russ.)] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71723602>
5. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа: методические указания МУ 3.3.2.1758-03. Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28 сентября 2003 г. [Methods for determining the quality indicators of immunobiological preparations for the prevention and diagnosis of influenza: methodological guidelines МУ 3.3.2.1758-03. Approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on September 28, 2003. (In Russ.)] URL: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4727
6. Arinaminpathy N., Kim I.K., Gargiullo P., Haber M., Foppa I.M., Gambhir M., Breesee J. Estimating direct and indirect protective effect of influenza vaccination in the United States. *Am. J. Epidemiol.*, 2017, vol. 186, no. 1, pp. 92–100. doi: 10.1093/aje/kwx037
7. Belongia E.A., McLean H.Q. Influenza vaccine effectiveness: defining the H3N2 problem. *Clin. Infect. Dis.*, 2019, vol. 69, no. 10, pp. 1817–1823. doi: 10.1093/cid/ciz411
8. Belongia E.A., Skowronski D.M., McLean H.Q., Chambers C., Sundaram M.E., De Serres G. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert. Rev. Vaccines*, 2017, vol. 16, no. 7, pp. 723–736. doi: 10.1080/14760584.2017.1334554
9. Benoit A., Beran J., Devaster J.M., Esen M., Launay O., Leroux-Roels G., McElhaney J.E., Oostvogels L., van Essen G.A., Gaglani M., Jackson L.A., Vesikari T., Legrand C., Tibaldi F., Innis B.L., Dewé W. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection against seasonal A/H3N2 influenza disease. *Open Forum Infect. Dis.*, 2015, vol. 2, no. 2: ofv067. doi: 10.1093/ofid/ofv067
10. Beyer W.E., Palache A.M., Lüchters G., Nauta J., Osterhaus A.D. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? *Virus Res.*, 2004, vol. 103, no. 1–2, pp. 125–132. doi: 10.1016/j.virusres.2004.02.024
11. Black S., Nicolay U., Vesikari T., Knuf M., Del Giudice G., Della Cioppa G., Tsai T., Clemens R., Rappuoli R. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2011, vol. 30, no. 12, pp. 1081–1085. doi: 10.1097/INF.0b013e3182367662
12. Castrucci M.R. Factors affecting immune responses to the influenza vaccine. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 637–646. doi: 10.1080/21645515.2017.1338547
13. Doyle J.D., Beacham L., Martin E.T., Talbot H.K., Monto A., Gaglani M., Middleton D.B., Silveira F.P., Zimmerman R.K., Alyanak E., Smith E.R., Flannery B.L., Rolfes M., Ferdinand J.M. Relative and absolute effectiveness of high-dose and standard-dose influenza vaccine against influenza-related hospitalization among older adults — United States, 2015–2017. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 72, no. 6, pp. 995–1003. doi: 10.1093/cid/ciaa160
14. Doyle J.D., Chung J.R., Kim S.S., Gaglani M., Raiyani C., Zimmerman R.K., Nowalk M.P., Jackson M.L., Jackson L.A., Monto A.S., Martin E.T., Belongia E.A., McLean H.Q., Foust A., Sessions W., Berman L., Garten R.J., Barnes J.R., Wentworth D.E., Fry A.M., Patel M.M., Flannery B. Interim estimates of 2018–19 seasonal influenza vaccine effectiveness — United States, February 2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2019, vol. 68, no. 6, pp. 135–139. doi: 10.15585/mmwr.mm6806a2
15. Eichner M., Schwehm M., Eichner L., Gerlier L. Direct and indirect effects of influenza vaccination. *BMC Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 1: 308. doi: 10.1186/s12879-017-2399-4
16. EMA. Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module. *EMA*, 2016. 31 p.
17. Espéli M., Smith K.G., Clatworthy M.R. FcγRIIB and autoimmunity. *Immunol. Rev.*, 2016, vol. 269, no. 1, pp. 194–211. doi: 10.1111/immr.12368
18. Heyman B. Antibodies as natural adjuvants. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2014, vol. 382, pp. 201–219. doi: 10.1007/978-3-319-07911-0_9
19. Hirano D., Ohshima N., Kubota-Koketsu R., Yamasaki A., Kurosawa G., Okuno Y., Yoshida S., Kurosawa Y. Three types of broadly reacting antibodies against influenza B viruses induced by vaccination with seasonal influenza viruses. *J. Immunol. Res.*, 2018: 7251793. doi: 10.1155/2018/7251793
20. Hjelm F., Carlsson F., Getahun A., Heyman B. Antibody-mediated regulation of the immune response. *Scand. J. Immunol.*, 2006, vol. 64, no. 3, pp. 177–184. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01818.x
21. Hobson D., Curry R.L., Beare A.S., Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J. Hyg.*, 1972, vol. 70, pp. 767–777. doi: 10.1017/s0022172400022610
22. Horns F., Dekker C.L., Quake S.R. Memory B cell activation, broad anti-influenza antibodies, and bystander activation revealed by single-cell transcriptomics. *Cell. Rep.*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 905–913.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.12.063
23. Jang H., Ross T.M. Preexisting influenza specific immunity and vaccine effectiveness. *Expert. Rev. Vaccines*, 2019, vol. 18, no. 10, pp. 1043–1051. doi: 10.1080/14760584.2019.1675519
24. Khurana S., Hahn M., Coyle E.M., King L.R., Lin T.L., Treanor J., Sant A., Golding H. Repeat vaccination reduces antibody affinity maturation across different influenza vaccine platforms in humans. *Nat. Commun.*, 2019, vol. 10, no. 1: 3338. doi: 10.1038/s41467-019-11296-5

25. Liu Y., Tan H.X., Koutsakos M., Jegaskanda S., Esterbauer R., Tilmanis D., Aban M., Kedzierska K., Hurt A.C., Kent S.J., Wheatley A.K. Cross-lineage protection by human antibodies binding the influenza B hemagglutinin. *Nat. Commun.*, 2019, vol. 10, no. 1: 324. doi: 10.1038/s41467-018-08165-y
26. Potter C.W., Oxford J.S. Determinants of immunity to influenza infection in man. *Br. Med. Bull.*, 1979, vol. 35, no. 1, pp. 69–75. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071545
27. Sasaki S., He X.S., Holmes T.H., Dekker C.L., Kemble G.W., Arvin A.M., Greenberg H.B. Influence of prior influenza vaccination on antibody and B-cell responses. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 8: e2975. doi: 10.1371/journal.pone.0002975
28. Shen C., Chen J., Li R., Zhang M., Wang G., Stegalkina S., Zhang L., Chen J., Cao J., Bi X., Anderson S.F., Alefantis T., Zhang M., Cai X., Yang K., Zheng Q., Fang M., Yu H., Luo W., Zheng Z., Yuan Q., Zhang J., Wai-Kuo Shih J., Kleanthous H., Chen H., Chen Y., Xia N. A multimechanistic antibody targeting the receptor binding site potently cross-protects against influenza B viruses. *Sci. Transl. Med.*, 2017, vol. 9, no. 412: eaam5752. doi: 10.1126/scitranslmed.aam5752
29. Shinjoh M., Sugaya N., Furuichi M., Araki E., Maeda N., Isshiki K., Ohnishi T., Nakamura S., Yamada G., Narabayashi A., Nishida M., Taguchi N., Nakata Y., Yoshida M., Tsunematsu K., Shibata M., Munenaga T., Hirano Y., Ookawara I., Sekiguchi S., Kobayashi Y., Yamaguchi Y., Yoshida N., Mitamura K., Takahashi T.; Keio Pediatric Influenza Research Group. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children by vaccine dose, 2013–18. *Vaccine*, 2019, vol. 37, no. 30, pp. 4047–4054. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.05.090
30. Skowronski D.M., Chambers C., Sabaiduc S., De Serres G., Winter A.L., Dickinson J.A., Krajden M., Gubbay J.B., Drews S.J., Martineau C., Eshaghi A., Kwindt T.L., Bastien N., Li Y. A perfect storm: impact of genomic variation and serial vaccination on low influenza vaccine effectiveness during the 2014-2015 season. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, vol. 63, no. 1, pp. 21–32. doi: 10.1093/cid/ciw176
31. Skowronski D.M., Hamelin M.E., Janjua N.Z., De Serres G., Gardy J.L., Rhéaume C., Bouhy X., Boivin G. Cross-lineage influenza B and heterologous influenza A antibody responses in vaccinated mice: immunologic interactions and B/Yamagata dominance. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 6: e38929. doi: 10.1371/journal.pone.0038929
32. Tricco A.C., Chit A., Soobiah C., Hallett D., Meier G., Chen M.H., Tashkandi M., Bauch C.T., Loeb M. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.*, 2013, vol. 11: 153. doi: 10.1186/1741-7015-11-153
33. Vigil A., Estéles A., Kauvar L.M., Johnson S.K., Tripp R.A., Wittekind M. Native human monoclonal antibodies with potent cross-lineage neutralization of influenza B viruses. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 5: e02269-17. doi: 10.1128/AAC.02269-17
34. Xu H., Heyman B. IgG-mediated suppression of antibody responses: hiding or snatching epitopes? *Scand. J. Immunol.*, 2020, vol. 92, no. 4: e12921. doi: 10.1111/sji.12921

Авторы:

Кривицкая В.З., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ, ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

Кузнецова Е.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ, ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

Майорова В.Г., старший научный сотрудник лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ, ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

Петрова Е.Р., младший научный сотрудник лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ, ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

Соминина А.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ, ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

Даниленко Д.М., к.б.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Krivitskaya V.Z., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory for the Study of Risk Factors for Influenza and ARVI, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Kuznetsova E.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Risk Factors for Influenza and ARVI, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Maierova V.G., Senior Researcher, Laboratory for the Study of Risk Factors for Influenza and ARVI, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Petrova E.R., Junior Researcher, Laboratory for the Study of Risk Factors for Influenza and ARVI, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Sominina A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory for the Study of Risk Factors for Influenza and ARVI, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Danilenko D.M., PhD (Biology), Deputy Director for Scientific Work, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation.