

## Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации

Н. В. Медуницын, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, В. П. Бондарев

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Поступила 12.09.2016 г. Принята к публикации 17.11.2016 г.

Приведены доказательства необходимости персонализации вакцинации и примеры из практики, свидетельствующие о возможности такого подхода. Для проведения персонализации вакцинации необходимы предварительное определение титров антител (или кожных проб замедленного типа) и последующая коррекция развития иммунитета у лиц с низкими титрами защитных антител или с признаками гипериммунизации. Описаны преимущества персонализации вакцинации и перечислены мероприятия, которые следует провести для достижения этой цели. Указаны трудности такой персонализации и способы их преодоления. Персонализация вакцинации не требует больших финансовых затрат и способствует развитию вакцинопрофилактики. Персонализация вакцинации необходима для скорейшего достижения коллективного иммунитета, при котором происходит снижение заболеваемости данной инфекцией и, как правило, сокращение циркуляции ее возбудителя. Решающим условием формирования коллективного иммунитета является появление «иммунной прослойки», которая состоит преимущественно из переболевших и вакцинированных лиц, а также лиц, иммунизированных естественным путем циркулирующим в среде возбудителем инфекции. Эффективность коллективного иммунитета снижается при генетической изменчивости возбудителя, частых отводах и отказах от вакцинации. Длительное сохранение коллективного иммунитета обеспечивает иммунологическая память.

**Ключевые слова:** вакцины; вакцинация; дифференцированный подход; коррекция иммунитета; защитные титры антител; индивидуализация (персонализация) вакцинации.

**Библиографическое описание:** Медуницын НВ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2016; 16 (4): 195–207.

Одним из наиболее эффективных методов предупреждения инфекционных болезней является вакцинация, с помощью которой во всем мире сделаны большие успехи. В России по сравнению с допрививочным периодом заболеваемость инфекциями календаря прививок снизилась в десятки и сотни раз (табл. 1).

ВОЗ считает, что настоящий век является веком вакцинации (иммунизации). Однако возможности вакцинации далеко не исчерпаны. В настоящее время 19,3 млн детей остаются невакцинированными. Они входят в группу риска заболеть инфекционными болезнями, против которых есть вакцины [1].

Существует представление, что со временем (с годами) иммунологическая активность населения падает. Предполагаемыми причинами снижения иммунологической активности населения могут быть:

- уменьшение числа эпидемий и вспышек инфекций;
- сокращение циркуляции микрофлоры;
- уменьшение количества лиц, способных отвечать сильной иммунной реакцией на антигены;
- широкое применение дезсредств, антибиотиков и других антимикробных препаратов;
- использование стерильной и рафинированной пищи;
- действие других неблагоприятных факторов внутренней и внешней среды.

В соответствии с календарем прививок широкую вакцинацию детей проводят с первых дней их жизни, несмотря на то, что в это время иммунная система ребенка недостаточно развита.

Причины слабости иммунного ответа у новорожденных детей:

- недоразвитие лимфоидной ткани;

- недостаточное образование цитокинов ( $\gamma$ -интерферона и других медиаторов иммунного ответа);
- слабая функция макрофагов, дендритных клеток и клеток-хелперов;
- присутствие у новорожденных детей материнских антител, которые поступают в плод через плаценту и тормозят образование собственных антител у реципиента.

В течение первого полугодия жизни ребенок плохо отвечает на вакцины, например, на Т-независимые полисахаридные вакцины. Лишь конъюгирование полисахарида с белковым носителем (например, микробным анатоксином) придает вакцине хорошую иммуногенность.

Содержание антител у детей в годовалом возрасте составляет всего 60 % от уровня антител взрослого, уро-

Таблица 1. Эффективность вакцинации

Наименование инфекции	Заболевание на 100 тыс. населения		Снижение заболеваемости
	до прививок	по состоянию на 2014 год	
Корь	800–1000	1,6	500 раз
Эпидемический паротит	300–500	0,2	150 раз
Коклюш	100–200	3,15	40 раз
Дифтерия	50–90	2,0	200 раз
Полиомиелит	10	0	Случаев заболевания нет
Гепатит В	30–40	1,3	10 раз
Краснуха	120–400	0,16	100 раз

вень IgG — 80 %, а количество IgA, столь важного для секреторного иммунитета, — всего лишь 20 % от концентрации иммуноглобулина взрослого человека.

У детей после рождения наблюдаются пять критических периодов, связанных, прежде всего, с недостаточной функцией иммунной системы. В течение первых двух периодов (до полугода), когда наблюдается низкое содержание лимфоцитов и исчезают материнские антитела, ребенку вводят БЦЖ и по три дозы вакцин против полиомиелита, гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка и гемофильной инфекции. В последующие три периода (до 15 лет) также происходят различного рода возрастные изменения, и появляется повышенный риск возникновения воспалительных, аллергических и аутоиммунных болезней, тесным образом связанных с недостаточной функцией иммунной системы.

Все это свидетельствует о необходимости более внимательного отношения к вакцинации детей раннего возраста.

Известно, что вакцины по своим свойствам отличаются от фармацевтических препаратов. Для производства вакцин необходимы особые условия. Вакцины имеют сложный состав, сложный механизм действия, обладают способностью вызывать нежелательные реакции и осложнения. Страна располагает основными видами вакцин против 50 инфекций. По основным показателям безопасности и эффективности отечественные вакцины соответствуют требованиям ВОЗ.

В России зарегистрировано более 100 вакцин, из них чуть меньше половины составляют вакцины зарубежного производства. Некоторых вакцин, которые выпускаются за рубежом, у нас нет [2]. Разрабатываются вакцины против особо опасных инфекционных заболеваний [3]. Бесклеточная коклюшная вакцина проходит клинические исследования.

Нет производства вакцин против:

- вируса папилломы человека;
- ветряной оспы;
- пневмококковой инфекции;
- ротавирусной диарейной инфекции.

Основой современной медицины является дифференцированный подход к лечению и профилактике разных заболеваний человека. Несмотря на общий характер развития иммунитета на чужеродные антигены, в том числе на прививку, иммунный ответ у каждого человека всегда индивидуален. Лица, плохо реагирующие на одну вакцину, могут хорошо отвечать на другую. Это связано с генетическими особенностями людей. Существует тесная связь между чувствительностью человека к отдельным видам инфекций, интенсивностью возникающего иммунитета и наличием или отсутствием у него определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости, которые контролируются генами, расположенными в локусах А, В и С класса I и локусах DR, DQ и DP класса II HLA системы человека.

Механизмы действия продуктов генов ГКГ, присутствие которых увеличивает риск возникновения заболевания, остаются слабо изученными [4–8]. Восприимчивость к инфекциям связана с присутствием на клетках специальных рецепторов для патогенов, вызывающих эти инфекции. Например, существует линия мышей восприимчивых к заражению вирусом полиомиелита. Мыши получены путем введения в их геном гена, кодирующего клеточный рецептор к вирусу полиомиелита [9, 10]. Таким образом,

без специальных клеточных рецепторов инфекционный процесс не развивается.

Существование обратной ассоциации, когда высокий уровень отдельных продуктов генов сочетается с высокой степенью устойчивости к инфекционному агенту [11–14] объясняется тем, что эти трансплантационные антигены являются продуктами Ir-генов (генов иммунного ответа), от которых зависит сила иммунного ответа на конкретные внешние и внутренние антигены.

## I. Персональный иммунитет

Люди неодинаково реагируют на одну и ту же вакцину. Более того, каждый человек по-разному реагирует на разные вакцины, на одну из них он может реагировать слабо, на другую — сильно. Календарь прививок, жесткие правила и инструкции по вакцинации составлены для «усредненных» по иммунологической активности людей. Врач не имеет права менять эти правила, любые отступления ведут к юридической ответственности в случае возникновения каких-либо побочных явлений после введения вакцины.

Дифференцированный подход применяется при вакцинации отдельных групп лиц повышенного риска [15–17], среди них:

- медицинские работники, персонал общепита;
- контингенты домов престарелых, домов ребенка, интернатов;
- беременные, новорожденные;
- лица, выезжающие за рубеж в эндемичные регионы, беженцы.

К группам детей особого повышенного риска, к которым в первую очередь необходимо применять дифференцированный метод, относятся:

- недоношенные и ослабленные дети;
- дети с иммунодефицитами;
- дети, больные острыми и хроническими заболеваниями.

В арсенал существующих средств, которые могут быть использованы для дифференцированной вакцинации, входят:

- одноименные вакцины с разной степенью реактогенности и иммуногенности (живые, инактивированные, расщепленные, субъединичные вакцины) [3, 18, 19];
- вакцины с уменьшенным содержанием анатоксина (АДС-М, АД-М-вакцины для плановой возрастной иммунизации) или с уменьшенным количеством бактериальных клеток (БЦЖ-М-вакцина для вакцинации недоношенных и ослабленных детей);
- разные дозы одной и той же вакцины, выпускаемые для иммунизации взрослых и детей (вакцины против гепатитов А и В, гриппа, клещевого энцефалита и др.);
- вакцины с разными адъювантами и разными консервантами;
- обычные и ускоренные схемы иммунизации против некоторых инфекций, например, против гепатита В.

На этом селективные методы вакцинации кончаются. Нет ни индивидуального подхода, ни тем более индивидуальных вакцин. В свое время исследователи увлекались аутовакцинами для лечения хронических инфекционных болезней. Вакцины готовили из тех микроорганизмов, которые были выделены у конкретных пациентов [20]. Принцип замечательный и истинно индивидуальный, но метод не вошел в практику из-за технических трудностей и невозможности организовать независимый контроль таких индивидуальных вакцин.

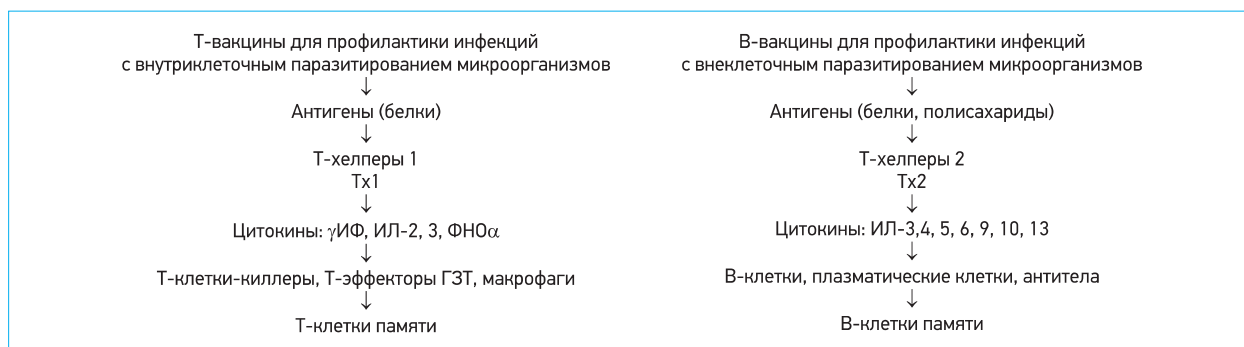


Рис. 1. Т- и В-вакцины.

Трудность в коррекции иммунитета заключается в существовании двух типов иммунитета: гуморального и клеточного. На основании этого различают Т- и В-вакцины (рис. 1). У таких вакцин все разное: антигены, разные Т-хелперы, разный набор цитокинов, разные эффекторны клетки и даже разные клетки памяти. Это учитывается при разработке новых вакцин, вакцин со сложной конструкцией, включающей разные антигены и цитокины, ответственные за разные типы иммунного ответа.

Любой крупномолекулярный антиген, используемый для приготовления вакцины, содержит несколько детерминантных групп. Каждая из них вызывает свой иммунный ответ. Иммунологическая реакция на вакцину является, по существу, суммой ответов на пептиды, поэтому различия между группами, сильно и слабо реагирующими на вакцину, сглажены. Еще более сложная мозаика иммунных ответов возникает при введении комплексных вакцин, направленных на профилактику нескольких инфекций. В этом случае большинство вакцинируемых хорошо реагируют одновременно на несколько компонентов сложных комбинированных вакцин, однако всегда можно выделить группы людей, отвечающих слабо или сильно на 1–2 или несколько видов моновакцин, входящих в состав препарата [21].

Из двух типов иммунитета наиболее изучен гуморальный иммунный ответ. Для многих управляемых инфекций, при которых он развивается, установлен так называемый защитный титр антител (табл. 2). Это понятие относительное, потому что защита может проявляться, если титр антител ниже защитного, а присутствие антител еще не является полной гарантией защиты. Например, защитный титр при вакцинации против гриппа — 1:40 по реакции гемагглютинации. В контролируемых исследованиях показано, что риск заболеть гриппом исчезает только при более высоком титре антител — 1:100, т.е. в 2,5 раза превышающем защитный титр. Вероятно, это характерно не только для гриппа, но и для других инфекций. Некоторое количество лиц, которые имеют так называемый защитный титр антител, на самом деле могут быть недостаточно защищены от инфекции.

Для большинства инфекций, защита против которых обусловлена клеточными факторами иммунитета (туберкулез, туляремия, бруцеллез и др.), «защитные титры» клеточных реакций после вакцинации не установлены.

Изучено распределение численности лиц с разным уровнем антител к компонентам комбинированной вакцины против кори, паротита и краснухи [22]. Вакцинированные дети были разделены на 3 группы в соответствии с тремя видами моновакцин, входящих в состав комбинированной вакцины (табл. 3). Для каждой группы подбирали

детей с низкими и высокими титрами антител (для вируса кори — три группы). При анализе всех данных можно сделать общий вывод: у одних и тех же детей уровни антител к трем видам вакцин изменяются синхронно. Одни и те же дети, имеющие высокие титры антител к вирусу паротита, также хорошо реагируют на вакцины против краснухи и кори. Конечно, нет прямой корреляции, это лишь общая закономерность.

В таблице 4 представлены результаты испытаний 4 новых гепатитных вакцин разных предприятий на 1120 взрослых лицах. У каждой вакцины был свой препарат сравнения. Испытания проведены с препаратами разных фирм и в разное время. Анализ данных всех групп вакцинированных показал, что после вакцинации по схеме 0–1–2 мес. антитела отсутствовали примерно у 8 % лиц, высокий уровень антител зарегистрирован у 39 % и очень высокий (более 1000 мМЕ) — у 16,4 %. Таким образом, после вакцинации образуются группы лиц с очень сильным и очень слабым иммунным ответом на вакцины, хотя основная масса людей занимает среднее положение [23–25].

Сохраняется ли со временем, с возрастом вакцинированных такое соотношение численности лиц с разными уровнями титров антител? При определении уровня антител к гепатиту В у медицинских работников через 1 мес. и через 5 лет после трехразовой вакцинации показано (табл. 5), что соотношение групп с разным уровнем антител меняется слабо, т.е. группы лиц с низким, средним и высоким уровнем антител сохраняются, отношение лишь

Таблица 2. Защитные титры антител

Инфекция	Титры антител после вакцинации		Методы определения антител
	Защитные титры	Высокие титры	
Грипп	1:40	≥1:2560	РТГА
Дифтерия	1:40	≥1:640	РПГА
Столбняк	1:20	≥1:320	РПГА
Коклюш	1:160	≥1:2560	РА
Корь	1:10	≥1:80	РНГА
	1:4	≥1:64	РТГА
Краснуха	1:20	≥1:320	РТГА
Паротит	1:10	≥1:80	РПГА
Полиомиелит	1:8	≥1:256	РТГА
Гепатит В	5–10 мМЕ/мл	≥1000 мМЕ/мл	ИФА
Клещевой энцефалит	1:20	≥1:60	РТГА

**Таблица 3.** Титры антител у 35 лиц, привитых тривакциной Приорикс (Бельгия) для профилактики кори, паротита и краснухи

Методы определения антител	Распределение привитых по группам в зависимости от уровня антител		Средние и средние геометрические значений титров антител в величинах, обратных разведению сыворотки крови привитых		
	Число привитых	Титры антител	Вирус паротита	Вирус краснухи	Вирус кори
ИФА Вирус паротита	19	0–200	158 2,10±0,19	1058 2,84±0,20	68 1,80±0,10
	16	400–1600	675 2±0,12	1566 2,96±0,19	84 1,86±0,12
ИФА Вирус краснухи	13	100–400	308 2±0,29	330 2,49±0,12	58 1,73±0,12
	22	800–3200	445 2,46±0,21	1600 3,13±0,11	86 1,87±0,10
РТГА Вирус кори	5	16–32	280 2,42±9,19	1240 2,90±0,55	29 1,44±0,15
	23	64	304 2,36±0,18	1022 2,85±0,18	64 1,81±0
	7	128–256	742 2,54±0,69	1371 3,03±0,21	146 2,15±0,10

**Таблица 4.** Результаты испытаний вакцин против гепатита В

Вакцины	Соотношение групп привитых (процент) в зависимости от титров антител (мМЕ/мл)					Количество привитых
	Нет антител	Невысокий уровень (10–50)	Средний уровень (51–100)	Высокий уровень (101–1000)	Очень высокий уровень (>1000)	
Биовак	12,5	20,4	21,6	26,2	19,3	176
Энджерикс	10,4	11,8	19,3	31,1	27,4	195
Шанвак	—	4,1	4,1	67,5	24,3	74
Энджерикс	8,1	22,6	8,1	48,3	12,9	62
Регевак	4,8	23,0	21,5	32,3	18,3	223
Вирион	6,1	18,4	15,9	44,0	15,5	205
Р-ДНК	18,2	34,3	7,1	34,3	6,1	99
Энджерикс	17,4	38,4	8,1	31,4	4,7	86
Средний показатель	8,3	21,3	15,0	39,0	16,4	Всего 1120

сглаживается, несмотря на достаточно большой срок после вакцинации [26].

Таким образом, при вакцинации всегда можно выделить две крайние группы. Одна из них — лица, у которых антитела отсутствуют или не достигают защитного уровня. Это не защищает от инфекций и, вероятно, способствует развитию бактерио- и вирусносительства. Даже при хорошо выполненной вакцинации людей в рамках календаря прививок значительное количество вакцинированных остается беззащитным (серонегативным).

Согласно Методическим указаниям МУ 3.1.2943–11 по организации и проведению серологического мониторин-

га, эта численность детей и взрослых по инфекциям календаря прививок составляет 5–10 %. Таким образом, при массовой вакцинации мы заранее закладываем достаточно большой процент лиц, которые будут лишены защиты после проведения вакцинации по существующим правилам.

Низкий уровень антител опасен еще с точки зрения возможности развития феномена антитело-зависимого усиления инфекции [27]. Суть феномена заключается в усилении инфекционного процесса в присутствии антител в низкой концентрации. Феномен подробно изучен на примере инактивированной коревой вакцины и инактивированной вакцины против респираторно-синцициального вируса [28, 29]. Феномен появляется у болеющих лиц, имеющих низкий уровень антител, и у лиц, которым проводили неполноценную иммунизацию. В условиях *in vitro* можно наблюдать интенсивное размножение вирусов в клетках, культивируемых в среде с низким содержанием специфических антител. Происходит образование комплекса микроба с низкоаффинными антителами, фагоцитоз комплекса (с участием или без участия системы комплемента) и развитие инфекционного процесса. Феномен описан при разных вирусных и бактериальных заболеваниях (лихорадках Эбола, Марбург, денге, Ку, желтой ли-

**Таблица 5.** Соотношение численности вакцинированных с разным уровнем антител к вирусу гепатита В через 1 месяц и 5 лет после вакцинации

Уровень титров антител (мМЕ/мл)	Через 1 мес. (процент)	Через 5 лет (процент)
Низкий (<10)	8,3	13,5
Средний (11–100)	36,3	31,1
Высокий (101–1000)	39,0	36,5
Очень высокий (>1000)	16,4	18,9

хорадке, гепатите С, бешенстве, стафилококковой инфекции, туберкулезе и др.). Возможно, феномен является общим явлением для всех возбудителей инфекционных заболеваний. Этот же феномен наблюдается даже при введении иммуноглобулинов при применении по схеме лечения [30–34]. Установлено также, что феномен возникает на фоне инфекции или вакцинации, которые не обеспечивают достаточно высокий уровень антител. Антитела в низкой концентрации не могут подавить инфекцию, но связываются с возбудителем, способствуют его фиксации на клеточной поверхности и проникновению внутрь клетки.

В связи с постоянной циркуляцией возбудителей некоторых инфекций происходит естественная иммунизация людей до прививок. Часть из них могут иметь высокий исходный титр антител и они не нуждаются даже в первичной вакцинации. Другие лица могут давать очень высокие титры антител после вакцинации, и им, вероятно, не надо проводить ревакцинацию.

Гипериммунизация возникает чаще после повторной вакцинации, которая требуется в соответствии с инструкцией по применению для большинства вакцин календаря прививок. Лица с высоким уровнем предшествующих антител плохо реагируют на ревакцинацию. Например, среди лиц, имевших перед вакцинацией высокие титры противодифтерийных антител, у 12,9 % людей титры антител не изменялись после введения АДС-М-анатоксина, а у 5,6 % лиц титры антител падали ниже исходного уровня [35]. Таким образом, 18,5 % людей не нуждались в ревакцинации против дифтерии.

Иллюстрацией этого же являются данные по изменению уровня антител у 71 человека, которые были вакцинированы дивакциной против гепатитов А и В (табл. 6). У 1/3 части лиц после 3-й инъекции увеличения титров антител не отмечалось. У 15 вакцинированных титры антител против гепатита А остались без изменения, у 7 — титры уменьшились, а у 2 пациентов антитела даже исчезли. Аналогичные изменения отмечены у лиц, вакцинированных гепатитной В вакциной. Важно отметить, что титры уменьшались или антитела исчезали преимущественно у лиц, которые имели высокий уровень антител после 2-й инъекции вакцины. Таким образом, из 71 человека не следовало бы вакцинировать 3-й раз: 24 человека против гепатита А и 17 человек против гепатита В.

Спрашивается, выгодно ли с точки зрения целесообразности, экономичности и медицинской этики вакцинировать таких лиц 3-й раз, если уровень антител у них не повышался, а уменьшался, а в отдельных случаях антитела исчезали полностью?

Для сравнения следует отметить, что для профилактики и лечения гепатита В людям вводят только 1 мл гомологичного иммуноглобулина с активностью 100 МЕ/мл. При вакцинации концентрация иммуноглобулина бывает в 100 раз больше, чем при пассивной иммунизации. Такая высокая концентрация антител бывает также при искусственной иммунизации доноров с целью получения специфического Ig.

Таким образом, избыточная иммунизация является неоправданной, нецелесообразной с точки зрения медицинской этики, риска развития нежелательных реакций и осложнений и, что тоже немаловажно, с точки зрения финансовых затрат.

Повторное введение вакцины на фоне высоких титров антител:

- подавляет образование новых антител;

- препятствует приживлению живых микроорганизмов, входящих в состав живых вакцин;
- способствует образованию иммунных комплексов;
- усиливает побочное действие вакцин;
- не соответствует требованиям медицинской этики;
- увеличивает экономические затраты.

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о необходимости индивидуализации (персонализации) вакцинации. Один из методов персонализации в медицине заключается в анализе полиморфизма генов, в поиске ассоциаций между наличием отдельных генов и способностью больных отвечать на различные лекарственные фармацевтические препараты. Если установлена зависимость лечебного эффекта от наличия того или иного гена или сочетания генов, это дает врачам мощное средство для направленного действия на отдельные звенья патологического процесса.

С помощью этого метода обнаружены различия в генетических ассоциациях у серопозитивных и серонегативных лиц, вакцинированных против кори, паротита, краснухи и гриппа [36], что, по мнению авторов, может быть основой для разработки групповых вакцин с учетом полиморфизма генов, контролирующего иммунный ответ у разных групп лиц. Метод имеет большое будущее, однако сейчас он позволяет судить об ассоциации только по принципу «есть связь–нет связи» без количественной оценки такой связи.

Эффективным методом персонализации является метод иммунологической коррекции вакцинации. Многочисленные данные свидетельствуют, что после вакцинации значительное число незащищенных лиц и лиц с очень высокими титрами антител нуждается в принятии мер по коррекции формирования у них иммунитета. Вакцину вводят, как правило, два и более раз. По динамике развития поствакцинального иммунитета после первичного или повторного введения вакцины можно составить прогноз дальнейшего его развития для последующего введения вакцины и в случае необходимости провести иммунологическую коррекцию.

Основным методом возможной коррекции специфического иммунитета является определение титров антител или интенсивности кожной реакции замедленного типа. Решение проблем индивидуализации вакцинации в значительной степени ускорилось бы, если бы мы заранее знали степень чувствительности каждого человека к отдельным инфекциям. Надежных методов определения такой чувствительности пока нет. Определенную помощь в составлении прогноза развития иммунитета может оказать определение иммунного статуса человека [37, 38].

Проведен модельный анализ эффективности ранней иммунизации населения. Показана возможность коррекции результатов первичной вакцинации с помощью повторной прививки путем подбора оптимальной интен-

**Таблица 6.** Изменение уровня антител после 3-й инъекции дивакцины против гепатитов А и В

Привит 71 человек	Титры антител через 1 мес после 3-й инъекции дивакцины			
	Увеличение	Без изменений	Уменьшение	Исчезно- вание
Гепатит А	47	15	7	2
Гепатит В	54	9	5	3



**Рис. 2.** Существующая и возможные схемы вакцинации: В — лица, имеющие высокие титры антител, С — средние титры, Н — низкие титры антител. %% — количество вакцинируемых лиц (в процентах).

сивности первой прививки [39]. Существуют методы математического прогнозирования иммунологической эффективности вакцинации (ревакцинации), основанные на иммунологическом мониторинге больших коллективов людей [40]. Однако проблема прогнозирования развития иммунного ответа на вакцину у отдельных людей практически не разрабатывается.

Коррекция уровня иммунитета по титрам антител у лиц повышенного риска доступна и реальна. В настоящее время в стране есть тест-системы для определения антител практически ко всем возбудителям инфекций. Следует использовать стандартные высокочувствительные диагностические препараты, прошедшие все стадии регистрации.

Коррекция иммунного ответа на вакцины проводится с целью:

- защиты слабо реагирующих на вакцину лиц;
- недопущения излишней иммунизации лиц с высокими защитными титрами антител;
- создания необходимого уровня иммунитета у всех привитых людей.

Процентное соотношение групп людей с разной интенсивностью иммунного ответа зависит от свойств вакцин и иммунологической активности вакцинируемых лиц. Ниже указаны средние значения, основанные на анализе изменения иммунного ответа у отдельных лиц, участвующих в клинических испытаниях вакцин:

- отсутствие иммунного ответа или слабый иммунный ответ — 5–15 % привитых;
- сильный и очень сильный иммунный ответ — 5–15 % привитых;
- иммунитет средней (достаточной) интенсивности — 70–85 % привитых;
- требуют коррекции развития иммунитета — 10–15 % привитых.

На первых порах принципы коррекции следует распространить на лиц из групп повышенного риска. В этом случае численность лиц, нуждающихся в коррекции иммунитета, будет в десятки раз меньше указанных цифр.

Учитывая необходимость индивидуального подхода к вакцинации, в отдельных случаях могут быть внесены некоторые изменения в существующие схемы иммунизации, регламентированные календарем прививок. По существующей традиционной схеме всех здоровых лиц многократно вакцинируют одинаковыми дозами препарата без учета индивидуальных особенностей этих лиц. И каждый раз после очередной дозы вакцины могут быть лица с низкими и высокими титрами антител. По предлагаемым вариантам схем рекомендуется не вакцинировать лиц, у которых титры антител уже высокие, а иммунизировать только лиц с низким, а в некоторых случаях — со средним уровнем антител (рис. 2).

Как правило, у слабо реагирующих лиц всегда удается достичь повышения титров антител. Процент абсолютно рефрактерных лиц, которые вообще не реагируют на какую-то вакцину, крайне низкий. Конечно, для изменения схемы вакцинации необходимы веские научные доказательства возможности такого изменения для каждого вида вакцин.

Персонализация вакцинации — это создание безопасного и эффективного иммунитета у каждого прививаемого человека с помощью коррекции вакцинации, введения вакцин, применения неспецифических средств иммунологической коррекции или изменение схемы вакцинации, если это необходимо. Основные положения такой коррекции:

- коррекция проводится на основании оценки иммунологической активности вакцинируемого по результатам определения титров антител или интенсивности кожных проб замедленного типа после введения вакцины;
- коррекция проводится с помощью: дополнительного введения вакцины, разных вариантов вакцин, разных доз, схем и методов вакцинации и дополнительных средств иммуностимуляции или отмены вакцинации в случае появления признаков гипериммунизации.

Преимущества индивидуализации вакцинации следующие:

- обеспечение более рациональной и эффективной вакцинации;
- достижение коллективного иммунитета в более короткие сроки;
- уменьшение риска развития поствакцинальных реакций и осложнений;
- решение этических проблем, связанных с недостаточной или избыточной иммунизацией.

В медицинской практике пока нет условий для определения уровня антител у всех вакцинируемых, хотя серологический мониторинг широко применяется для оценки коллективного иммунитета, а серологический скрининг — для подбора контингентов людей при испытании новых вакцин [41, 42].

Поскольку правильное проведение вакцинации уже сейчас позволяет предотвратить эпидемический процесс в отношении любой управляемой инфекции, можно полагать, что иммунологическая коррекция вакцинации не является столь необходимой. Однако процесс снижения заболеваемости в этом случае занимает многие годы, иногда десятилетия. Коррекция вакцинации значительно ускорит процесс снижения заболеваемости. Но главное, уже на ранних сроках иммунологической коррекции большая часть слабо реагирующих лиц будет защищена от инфекций, а другая часть населения — избавлена от гипериммунизации. Есть все основания полагать, что индиви-

дуальная коррекция вакцинации в значительной степени снижает частоту возникновения побочных реакций и осложнений после вакцинации. Затраты на внедрение методов иммунологической коррекции будут минимальными, они будут скомпенсированы отменой вакцинации гиперактивных людей. Произойдет частичное перераспределение объемов вакцин от тех, для кого они излишни, тем, кому они необходимы для дополнительной стимуляции иммунитета.

Следует подчеркнуть, что персонализация вакцинации это не утопия. Такой подход к вакцинации является необходимым и реальным. В некоторых исследовательских центрах уже в 1990-е годы осуществлялся дифференцированный подход к вакцинации лиц, страдающих тяжелыми видами патологии: иммунодефицитами, аллергией, злокачественными новообразованиями [43–45].

В соответствии с инструкциями по применению вакцин против бруцеллеза, туляремии и некоторых других инфекций вакцинацию проводят после предварительной оценки иммунитета у вакцинируемых с помощью одной из серологических или кожно-аллергических реакций. Прививкам подлежат лица с отрицательными реакциями.

Вот выдержки из Методических указаний МУ 3.1.3018–12 по серологическому контролю антитоксического иммунитета: «Подход к иммунизации лиц с отрицательным результатом после вакцинации против дифтерии (титр антител ниже 1:20) должен быть индивидуальным. При отсутствии защитных титров дифтерийных и столбнячных антител в сыворотке крови обследуемого ему следует провести дополнительную прививку. Лиц, у которых в ответ на дополнительную прививку не отмечается выраженная продукция дифтерийного и столбнячного антитоксинов, следует считать непривитыми. Их необходимо привить заново, считая сделанную прививку началом иммунизации». Замечательный документ, но, к сожалению, в широкой практике вакцинации он не используется.

Не все высказанные положения являются бесспорными. Существуют факторы, роль которых необходимо учитывать при разработке принципов персонализации вакцинации. Вот некоторые из таких факторов:

- относительность понятия «защитный титр» антител;
- роль разных классов антител в развитии иммунитета;
- аффинитет антител;
- длительность иммунитета и иммунологическая память.

Необходимы новые диагностические тест-системы для одновременного определения антител к возбудителям инфекций календаря прививок и методы прогнозирования силы иммунного ответа на основании результатов иммунометрии, необходимы научные исследования по разработке рекомендаций для врачей и пациентов.

Изменения ранее установленных доз и схем применения вакцин, а также использование дополнительных средств иммунологической коррекции должны быть научно обоснованы и одобрены в установленном порядке [46, 47].

## II. Коллективный иммунитет

Эффективность вакцинации можно рассматривать с точки зрения создания персонального иммунитета, который обеспечивает защиту от заболевания, его тяжелых форм и осложнений. Эффективность вакцинации оценивается также как противоэпидемическое мероприятие по созданию коллективного иммунитета, снижению заболеваемости и прекращению вспышки инфекции. Основным мето-

дом создания коллективного иммунитета является вакцинация. Важно, чтобы используемые для этой цели вакцины имели высокую степень иммунологической и противоэпидемиологической эффективности [48].

Коллективный (стадный, популяционный) иммунитет — это приобретенный иммунитет отдельных групп, коллективов, контингентов и общества в целом против определенного вида инфекций. Это общее определение, хотя предложено несколько определений коллективного иммунитета, большинство из них включает упоминание о способности коллективного иммунитета защищать невакцинированных лиц.

Термин «стадный иммунитет» («herd immunity») был впервые введен в 1923 году, а его проявления были описаны в 30-е годы на примере коревой инфекции, когда после вакцинации большого числа детей заболеваемость корью уменьшалась не только среди вакцинированных детей, но и среди непривитых чувствительных к кори лиц и лиц, у которых после вакцинации отсутствовал специфический иммунитет к возбудителю кори [46].

Основным показателем напряженности коллективного иммунитета является значение « $R$ » — индекс (коэффициент) репродукции, который означает среднее число заражаемых лиц одним зараженным лицом [47]. Если  $R < 1$ , то коллективный иммунитет есть и заболеваемость уменьшается, если  $R > 1$ , то коллективного иммунитета нет и заболеваемость растет.  $R_0$  — среднее количество лиц, которые могут быть заражены одним инфицированным больным в условиях гомогенной популяции, когда каждый человек коллектива может контактировать с любым членом этого же коллектива. Есть еще один показатель ПКИ — порог (охват в процентах), необходимый для появления коллективного иммунитета (табл. 7). Охват прививками не идентичен защищенности. Процент защищенности людей всегда меньше процента охвата прививками.

Достаточный охват необходим для создания коллективного иммунитета, снижения циркуляции возбудителя и уменьшения инфекционной заболеваемости. Процент охвата для большинства управляемых инфекций календаря прививок колеблется от 80 до 95 %.

Факторами, влияющими на распространение инфекций, являются: чувствительность населения к инфекциям, контагиозность инфекции, демографические особенности, природные, социальные факторы и пр. Восприимчивость населения принято выражать индексом контагиозности — отношением числа заболевших к числу неболевших лиц, контактирующих с источником инфекции. Индекс выражается в дроби или в %. Например, корь 1 или 100 %, диф-

Таблица 7.  $R_0$  и ПКИ при некоторых инфекциях

Болезни	Способ передачи	$R_0$	ПКИ, %
Корь	Воздушный	12–18	92–94
Коклюш	Воздушно-капельный	12–17	92–94
Дифтерия	Слюна	6–7	85
Краснуха	Воздушно-капельный	6–7	80–85
Оспа	Воздушно-капельный	5–7	80–86

Примечание. 1.  $R_0$  — среднее количество лиц, которые могут быть заражены одним инфицированным больным в условиях гомогенной популяции.

2. ПКИ — порог (охват в процентах), необходимый для появления коллективного иммунитета.

терия 0,2 или 20 % и т.д. Порог охвата зависит от вида инфекции, прежде всего от ее контагиозности.

Среди инфекций календаря прививок наиболее высокий порог охвата характерен для кори, коклюша и дифтерии. Например, коревая инфекция обладает высокой степенью контагиозности, а после перенесенной болезни или вакцинации возникает прочный и длительный иммунитет, в механизме которого принимают участие гуморальные и клеточные факторы. Считается, что носительство при кори без появления признаков инфекции невозможно, а обнаружение антител в этом случае признается диагностической ошибкой [50].

Естественная восприимчивость к коклюшной инфекции высокая. Болеют лица всех возрастов. Трансплацентарный иммунитет не обеспечивает защиту от заболевания. Развивающийся иммунитет после перенесенного коклюша пожизненный. Повторно болеют лица пожилого возраста. Происходят периодические подъемы и спады заболевания с интервалом 3–4 года. При введении клеточной коклюшной вакцины возникает гуморальный и клеточный иммунитет, хотя не обнаруживается прямой связи между уровнем циркулирующих антител и восприимчивостью к инфекции. Бесклеточная коклюшная вакцина индуцирует преимущественно выработку антител, возникающий иммунитет слабее по сравнению с иммунитетом, который появляется после введения клеточной вакцины.

Резервуаром и источником заболевания дифтерией является больной человек или носитель токсигенных штаммов. Восприимчивость людей к инфекции высокая и определяется интенсивностью антитоксического иммунитета. Низкое содержание антитоксинов (0,03 АЕ/мл) обеспечивает защиту, но не препятствует носительству патогенных микробов. Антитоксические антитела передаются от матери плоду трансплацентарно и защищают новорожденного от заболевания в течение первого полугодия жизни ребенка. Дифтерийный анатоксин может прервать передачу инфекции, но плохо защищает от развития самого заболевания. Большую опасность представляет бактерионосительство, которое может длиться длительное время без регистрируемой заболеваемости. В начале 90-х годов произошло снижение коллективного иммунитета с небывалым подъемом заболеваемости дифтерией. Вспышку заболеваемости удалось купировать с помощью вакцинации.

В формировании коллективного иммунитета имеют значение все три звена эпидемиологического процесса: источник инфекции, передача возбудителя и особенности популяции людей.

Для оценки эпидемиологической ситуации в каждой развитой стране проводится мониторинг состояния коллективного иммунитета с помощью сбора информации о напряженности иммунитета среди населения. Устанавливаются лимиты — допустимый процент вакцинированных с уровнем антител ниже защитного.

На эффективность вакцинации, которая обеспечивает развитие специфического коллективного иммунитета, влияют следующие факторы:

- особенности возбудителя инфекции: вирулентность, контагиозность, способы передачи и пр.;
- свойства вакцины: иммуногенность, реактогенность, соответствие антигенов вакцин антигенам циркулирующих штаммов и пр.;
- особенности популяции людей, подлежащих вакцинации, ее генетические и фенотипические признаки;
- социальные факторы, профессиональные и возрастные особенности;
- географические и другие особенности среды.

Состояние коллективного иммунитета зависит от генетической изменчивости возбудителей инфекций. Известно, что новый микробный штамм, например штамм вируса гриппа, появляется в результате антигенного сдвига. При этом меняются эпитопы вируса, иммунная система и ее Т-клетки памяти не распознают новый штамм, выработка вируснейтрализующих антител прекращается и коллективный иммунитет теряет силу. Население становится чувствительным к новому штамму. Возникает новая вспышка заболевания, а затем развивается коллективный иммунитет новой специфичности. Основу коллективного иммунитета составляет «иммунная прослойка». Она выражается в проценте лиц, иммунных к данной инфекции. В состав иммунной прослойки входят:

- переболевшие данной болезнью;
- вакцинированные против этой инфекции;
- группа лиц, иммунизированных естественным путем циркулирующим штаммом возбудителя инфекции (случаи бессимптомной болезни, легкого заболевания без обращения за медицинской помощью);
- иммунизированные в результате вторичного иммунного ответа на перекрестные антигены введенной когда-то вакцины (феномен антигенного импринтинга или «первородного греха»).

Важной особенностью коллективного иммунитета является тот факт, что среди лиц, косвенно защищенных благодаря коллективному иммунитету, присутствует группа лиц, которые не могут быть привиты по медицинским показаниям. Это особая форма непрямой защиты неиммунных лиц, которые не болеют данной инфекцией благо-

**Таблица 8.** Оценка коллективного иммунитета при управляемых инфекциях

Инфекции	Методы определения титров антител	Контингент	Наличие антител	Допустимый % вакцинированных с уровнем антител ниже защитного
Дифтерия, столбняк	РПГА	Дети	Титры антител меньше 1:20	Не более 10 %
		Взрослые	Серонегативные	Не более 20 %
Корь	ИФА	Дети	Серонегативные	Не более 7 %
Краснуха	ИФА	Дети	Серонегативные	Не более 4 %
Паротит	ИФА	Дети, вакцинированные однократно	Серонегативные	Не более 15 %
	ИФА	Дети, вакцинированные двукратно	Серонегативные	Не более 10 %
Полиомиелит	РН	Дети	Серонегативные	Не более 20 % к каждому штамму





Рис. 3. Охват прививками от гриппа в России.

даря прекращению контактов с инфицированными лицами. К таким лицам относятся:

- – новорожденные, которых еще рано иммунизировать данной вакциной;
- – больные с врожденными и приобретенными иммунодефицитами, находящиеся на химиотерапии или радиационной терапии и другие случаи глубоких поражений иммунной системы;
- – лица с другими противопоказаниями к введению данной вакцины, например, с повышенной чувствительностью к компонентам вакцины;
- – часть здоровых невакцинированных лиц.

Охват людей прививками никогда не бывает 100-процентным. Всегда остается часть лиц, не привитых по тем или иным причинам. Их численность составляет 5–10 %. Кроме того, среди привитых примерно такой же процент составляют лица, у которых после вакцинации антитела отсутствуют или титры антител не достигают защитного уровня.

Вакцинация напрямую защищает вакцинированных от инфекций и косвенно — остальных непривитых лиц. При создании подавляющего большинства защищенных лиц больной человек все реже встречается непосредственно с людьми, восприимчивыми к данной инфекции, и заболеваемость данной инфекцией падает.

Таким образом, для снижения заболеваемости необходимо, чтобы иммунитет приобрела большая часть населения. Когда восприимчивых к инфекции лиц становится мало, циркуляция возбудителя сокращается. Коллективный иммунитет может исчезнуть из-за слишком частых отводов и отказов от вакцинации, ложных противопоказаний, как это было в отношении дифтерии и коклюша в бывшем Советском Союзе, Великобритании и Японии.

Хорошей моделью для изучения персонального и коллективного иммунитета является гриппозная инфекция (рис. 3). В 2014 году было привито 42,2 млн человек против гриппа, что составляет чуть больше 30 % населения.

Почему при гриппе такой низкий порог вакцинации позволяет ликвидировать вспышку заболевания? При расчете индекса репродукции и процента инфицированных лиц надо иметь в виду, что при вспышке инфекции всегда формируется группа лиц, которые иммунизируются естественным путем циркулирующими возбудителями без возникновения признаков заболевания. Вторая группа лиц — лица с легкой формой заболевания, которые не обращаются за медицинской помощью. Численность случаев и интенсивность естественной иммунизации можно установить по лабораторным данным, по появлению или повышению уровня специфических антител. Выявить таких

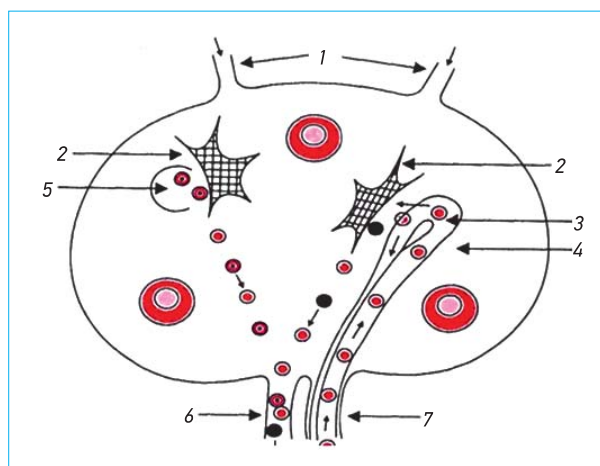


Рис. 4. Образование клеток памяти в лимфатическом узле: 1 — афферентный лимфатический сосуд, 2 — дендритная клетка, 3 — венулы с высоким эндотелием, 4 — паракортикальная зона, 5 — зародышевый центр, 6 — эфферентный лимфатический сосуд, 7 — кровеносный сосуд, ○ — наивная клетка, ⊙ — В-клетка памяти, ● — Т-клетка памяти.

лиц чрезвычайно трудно, хотя их роль в формировании иммунной прослойки и в становлении коллективного иммунитета, вероятно, огромная. Количество случаев естественной иммунизации бывает очень большим. Например, при гриппе у 50–80 % не вакцинированных взрослых людей появляются антитела без признаков заболевания [51].

Определенную роль в иммунной прослойке может играть феномен «первородного» греха или импринтинга [52, 53] Это обычный анамнестический эффект, наблюдаемый через большой промежуток времени после первичной встречи с антигеном. Этот промежуток может длиться десятилетия. Феномен проявляется при некоторых инфекциях, например, при гриппе и противогриппозной вакцинации. Он наблюдается у лиц старшего возраста, которые были инфицированы или вакцинированы много лет назад.

Существует также группа с естественной врожденной невосприимчивостью к инфекции. Она составляет лишь небольшой процент населения и ее трудно учесть при оценке коллективного иммунитета. Численность лиц в этой группе зависит от вида инфекции. Механизмы развития естественной врожденной резистентности к инфекциям связаны, вероятно, с супрессией или отсутствием генов, контролирующих рецепторы к данному возбудителю.

Коллективный иммунитет к конкретной инфекции может сохраняться многие годы. Основу длительного сохранения иммунитета составляет иммунологическая память, в которой участвуют клетки памяти (Т- и В-клетки памяти). Клетки образуются в лимфатических узлах, селезенке и лимфоидных образованиях кишечника из наивных лимфоцитов, которые еще не контактировали с антигеном.

На рисунке 4 показан процесс образования клеток памяти. Различают В-клетки памяти, которые образуются в экстрафолликулярной ткани, и Т-клетки памяти, которые находятся в паракортикальной области лимфатического узла. Клетки памяти слабо пролиферируют (исключение составляет небольшая группа Т-клеток памяти). При вторичной встрече с антигеном клетки памяти превращаются в эффекторные клетки, это обеспечивает быстрый и сильный вторичный иммунный эффект.

Можно предположить, что информация о специфическом иммунитете может храниться в комплексе, который

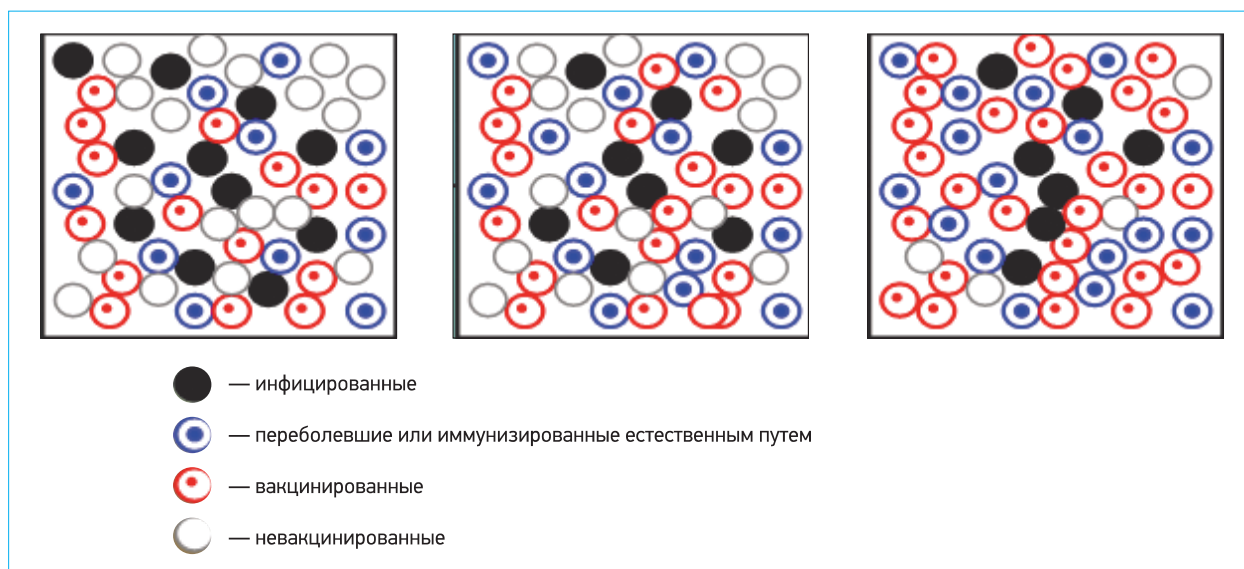


Рис. 5. Схема развития коллективного иммунитета.

состоит из эпитопов антигена и продуктов генов гистосовместимости I и II типов [53]. Продукты (антигены) гистосовместимости имеют молекулярные щели и расположенные по бокам спирали. В таких щелях и спиралях могут находиться осколки (эпитопы) антигенов вакцин. В таком виде эпитопы не расщепляются ферментами, это обеспечивает длительное существование иммунологической памяти.

На рисунке 5 указана схема развития коллективного иммунитета. В процессе вакцинации количество лиц, чувствительных к инфекции, уменьшается. Наступает момент, когда они перестают контактировать с инфицированными людьми, появляется коллективный иммунитет и заболеваемость уменьшается.

Существуют факторы, которые препятствуют развитию коллективного иммунитета. Среди них следует отметить следующие факторы:

- генетическая изменчивость микробных штаммов в результате антигенного дрейфа и шифта;
- бактерио- и вирусносительство;
- случаи «завозных» инфекций;
- большой процент непривитых лиц;
- большое количество привитых лиц без антител или с низкими титрами антител;
- антипрививочное движение.

Особенности коллективного иммунитета зависят от вида инфекции. Ставится под сомнение существование коллективного иммунитета при столбняке.

Нередко ставится под сомнение роль коллективного иммунитета в уменьшении инфекционной заболеваемости. Противники вакцинации считают, что вспышки инфекционных заболеваний можно ликвидировать и без вакцинации населения, а только с помощью соблюдения санитарно-гигиенических правил и повышения неспецифической сопротивляемости к инфекциям.

Конечно, с помощью одних гигиенических и лечебных мероприятий можно снизить инфекционную заболеваемость, однако не в такой степени и не столь эффективно, как это происходит при вакцинации [54, 55]. Для формирования иммунитета, в том числе коллективного иммунитета, решающее значение имеют специфичность иммунитета и иммунологическая память. Они отсутствуют

при проведении мероприятий, укрепляющих только неспецифический иммунитет.

В заключение следует указать основные направления работ по персонализации вакцинации и созданию коллективного иммунитета у вакцинированных людей:

- обеспечить развитие эффективного коллективного иммунитета и формирование иммунитета у слабо реагирующих лиц;
- оградить сильно реагирующих лиц от излишней иммунизации;
- сократить число лиц с поствакцинальными реакциями и осложнениями;
- уменьшить число случаев бактерио- и вирусносительства;
- решить отдельные вопросы медицинской этики, возникающие при вакцинации.

Индивидуализация вакцинации позволит в более короткие сроки достичь достаточной степени специфического «коллективного иммунитета» и снизить уровень инфекционной заболеваемости.

## Литература

1. Брикю НИ. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. Available from: <http://www.lvrach.ru/2012/10/15435557/22/02/2016>.
2. Борисевич ИВ, Мовсеянц АА, Горбунов МА, Медуницын НВ. Вакцины. Проблемы и перспективы. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2010; (3): 8–9.
3. Борисевич ИВ, Дармов ИВ, ред. Руководство по вакцинопрофилактике особо опасных инфекций. Киров; 2011.
4. Dhiman N, Bonilla R, Jacobson R, et al. Differential HLA Gene E expression in Measles Vaccine Seropositive and Seronegative Subjects: A Pilot Study. *Scand J Infect Dis.* 2003; (35): 332–6.
5. Höhler T, Gerken G, Notghi A, et al. HLA-DRB1\*1301 and \*1302 protect against chronic hepatitis. *B J Hepatol.* 1997; 26(3): 503–7.
6. Kaslow RA, Duquesnoy R, Van Raden M, et al. A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper lymphocytes in HIV-1 infection. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Lancet* 1990; 335(8695): 927–30.
7. Khomenko AG, Litvinov VI, Chukanova VP, Pospelov LE. Tuberculosis in patients with various HLA phenotypes. *Tubercle* 1990; 71(3): 187–92.
8. Zavaglia C, Bortolon C, Ferrioli G, et al. HLA typing in chronic type B, D and C hepatitis. *J Hepatol.* 1996; 24(6): 658–65.

9. Koike S, Taya C, Kurata T, et al. Transgenic mice susceptible to polioviruses. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991; (88): 951–5.
10. Ren R, Constantini F, Gorgasz EJ, et al. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: a new model for poliomyelitis. *Cell* 1990; (63): 353–62.
11. Прилуцкий АС, Сохин АА, Майлян ЭА. Связь интенсивности выработки антител к возбудителям дифтерии и столбняка с некоторыми генетическими маркерами у детей, вакцинированных АКДС. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 1994; (2): 89–92.
12. Bothamley GH, Beck JS, Schreuder GM, et al. Association of tuberculosis and *M. tuberculosis*-specific antibody levels with HLA. *J Infect Dis* 1989; 159(3): 549–55.
13. Hayney MS, Poland GA, Jacobson RM, et al. The influence of the HLA DRB1\*13 allele on measles vaccine response. *J Invest Med* 1996; (44): 261–3.
14. McNeil AJ, Yap PL, Gore SM, et al. Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *Quarterly Journal of Medicine* 1996; 89(3): 177–85.
15. Краснянский ВП, Потрываева НВ, Борисевич ИВ, Градобоев ВН, Пашанина ТП, Пшеничных ВА. Оценка возможности получения инактивированной вакцины против лихорадки Ласса. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 1994; (6): 74–5.
16. Бондарева ТА, Калининский ВБ, Борисевич ИВ, Бондарев ВП, Фоменков ОО. Современное состояние и перспективы решения проблемы повышения эффективности экстренной профилактики и лечения системных бактериальных инфекций. *Молекулярная медицина* 2009; (5): 21–5.
17. Борисевич ИВ, Михайлов ВВ, Махлай АА. Патогенетические принципы специфической профилактики и лечения особо опасных вирусных геморрагических лихорадок. В кн.: *Патогенетические основы лечения острых инфекционных заболеваний. Сборник научных трудов к 70-летию со дня рождения академика В. И. Покровского. М., 1999. С. 236–44.*
18. Краснянский ВП, Потрываева НВ, Борисевич ИВ, Градобоев ВН, Пашанина ТП, Пшеничных ВА. Опыт получения инактивированной вакцины лихорадки Ласса. *Вопросы вирусологии* 1993; (6): 276–9.
19. Богачева НВ, Дармов ИВ, Борисевич ИВ, Крючков АВ, Печеникин ДВ. Динамика показателей клеточного иммунитета на фоне введения чумной живой сухой вакцины. *Клиническая лабораторная диагностика* 2009; (8): 24–6.
20. Георгиев ТБ. Об аутовакцинотерапии и изготовлении аутовакцин. *Днепропетровск; 1958.*
21. Егорова НБ, Мирошниченко ИВ, Крейнин ЛС. Иммунологическая реактивность людей к нескольким одновременно вводимым анатоксинам. В кн.: *Иммунологические аспекты эпидемиологии. Кишинев; 1977. С. 15–6.*
22. Попов ВФ. Корь и коревая вакцина Л-16. М.: Триада-Х; 2002.
23. Басова НН, Русакова ГВ, Готвянская ТП, и др. Результаты серологического контроля медицинских работников для коррекции прививок против дифтерии. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 1997; (5): 42–6.
24. Ерш АВ, Полтавченко АГ, Пьянков СА, и др. Метод комплексной оценки гуморального иммунитета к детским вакциноуправляемым вирусным инфекциям. *Вопросы вирусологии* 2015; 60(1): 41–5.
25. Медуницын НВ. *Вакцинология. М.: Триада-Х; 2010.*
26. Platkov E, Berlin K, Glik Y, Fischbein A. Peculiarities of immune status among hospital employees following vaccination with recombinant DNA Hepatitis B vaccine. *Intern Journal on Immunorehabilitation* 1999; (12 Suppl): 77.
27. Миронов АН, Супотницкий МВ, Лебединская ЕВ. Феномен антитело-зависимого усиления инфекции у вакцинированных и переболевших. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2013; (3): 12–25.
28. Fulginiti FA, Eller JJ, Downie AW, Kempre CH. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *JAMA* 1967; 202: 1075–80.
29. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 422–34.
30. Маркин ВА, Борисевич ИВ, Махлай АА. Особенности патогенеза вирусных особо опасных геморрагических лихорадок. В кн.: *Патогенетические основы лечения острых инфекционных заболеваний. Сборник научных трудов к 70-летию со дня рождения академика В. И. Покровского. М., 1999. С. 228–36.*
31. Борисевич ИВ, Потрываева НВ, Мельников СА, Евсеев АА, Краснянский ВП, Максимов ВА. Получение иммуноглобулина к вирусу Марбурга на основе сыворотки крови лошадей. *Вопросы вирусологии* 2008; 53(1): 39–41.
32. Михайлов ВВ, Борисевич ИВ, Тиманькова ГД, Краснянский ВП, Потрываева НВ, Лебединская ЕВ, Черникова НК. Препарат, содержащий иммуноглобулин против лихорадки Эбола, из сыворотки крови лошадей, жидкий (иммуноглобулин Эбола). Патент на изобретение *RUS 2130318 05.07.1996.*
33. Краснянский ВП, Михайлов ВВ, Борисевич ИВ, Потрываева НВ, Мельников СА, Тиманькова ГД. Препарат, содержащий иммуноглобулин против лихорадки Марбурга из сыворотки крови лошадей жидкий (иммуноглобулин лошадиный Марбурга). Патент на изобретение *RUS 2257916 04.12.2003.*
34. Хмелев АЛ, Борисевич ИВ, Пантохов ВБ, Пирожков АП, Сыромятникова СИ, Шатохина ИВ, Мельников СА, Шагаров ЕЕ. Использование морских свинок для оценки эффективности гетерологического иммуноглобулина против боливиийской геморрагической лихорадки. *Вопросы вирусологии* 2009; 54(4): 42–4.
35. Коза НМ, Фельдблюм ИВ, Маркович НИ, Паршин АА. Иммунологический надзор за дифтерией и корью как основа коррекции иммунитета в группах риска. В кн.: *Иммунологические реакции в диагностике, профилактике и эпидемиологическом надзоре за инфекционными болезнями. Пермь; 1991. С. 66–71.*
36. Pollard G, Ovsyannikova I, Jacobson R. Identification of an association between HLA class II alleles and low antibody level after measles immunization. *Vaccine* 2002; 20: 230–8.
37. Петров РВ, Хаитов РМ, Пинегин БВ, и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях. *Иммунология* 1992; (6): 51–62.
38. Пинегин БВ, Чередеев АН, Хаитов РМ. Оценка иммунной системы человека: сложности и достижения. *Вестник РАМН* 1999; (5): 1–15.
39. Колесин ИД, Воробьева АА, Циберная АЮ. Модельный анализ эффективности ранней иммунизации населения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2015; (5): 21–6.
40. Иванченко ОИ, Лисицина ТС, Никулина НВ. Математическое прогнозирование иммунологической эффективности ревакцинации взрослых анатоксинами. В кн.: *Иммунологические реакции в диагностике, профилактике и эпидемиологическом надзоре за инфекционными болезнями. Пермь; 1991. С. 71–4.*
41. Кошкина НА. Опыт организации серологического контроля защищенности от дифтерии медработников ЛПУ МПС. В кн.: *Современная вакцинология. Пермь; 1998. С. 46–7.*
42. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета против управляемых инфекций (дифтерия столбняка, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит). *Методические указания МУ 3.1.1760–03.*
43. Костинов МП. Вакцинация детей с аллергическими заболеваниями. *Методические рекомендации. М.; 1991.*
44. Учайкин ВФ, Скачкова ЛО, Смирнов АВ, и др. Вакцинация детей с тяжелой соматической патологией. В кн.: *Современная вакцинология. Пермь; 1998. С. 33–4.*
45. Юшкова ВВ, Юшкова ТА. Иммунодефициты и вакцинация. В кн.: *Современная вакцинология. Пермь; 1998. С. 24–5.*
46. Hedrich AW. The corrected average attack rate of measles among city children. *Am J Epidemiol* 1930; 11(3): 576–600.
47. Брико НИ. Оценка качества и эффективности вакцинации. *Медицинский вестник* 2015; (9): 1–6.
48. Брико НИ, Лобзин ЮВ, Баранов АА, и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. *Педиатрическая фармакология* 2014; 11(4): 8–14.
49. Покровский ВИ, Пак СГ, Брико НИ, Данилкин БК. *Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.*
50. Ющук НД, Кулагина МГ. *Грипп. В кн.: Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 701–9.*

51. Жданов ВМ, Ершов ФИ. Укрощение строптивых: рассказы о вирусах и вирусологии. М.: Медицина; 1988.
52. Супотницкий МВ. Феномен антигенного импринтинга в эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессах. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2014; (3): 27–40.
53. Медуницын НВ, Миронов АН, Мовсесянц АА. Теория и практика вакцинологии. М.: Ремедиум; 2015.
54. Зверев ВВ, Семенов БФ, Хаитов РМ. *Вакцины и вакцинация. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
55. Медуницын НВ. Нужны ли людям вакцины? М.: Компания БОРГЕС; 2006.

## Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.  
 Медуницын Николай Васильевич. Руководитель научного направления, д-р мед. наук, профессор, академик РАН.  
 Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.  
 Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.  
 Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов, д-р мед. наук, профессор.

**Адрес для переписки:** Медуницын Николай Васильевич; Medunitsyn2012@yandex.ru

## Vaccination contribute to the development of personal and herd immunity

N. V. Medunitsyn, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, V. P. Bondarev

Federal State Budgetary Institution  
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The present article adduces the evidence in support of the need in the development of personalized vaccines and provides with case studies, substantiating the possibility of the mentioned approach. In order to personalize vaccines one should perform preliminary determination of antibody titers (or delayed-type hypersensitivity skin testing) and the subsequent correction of the immunity in patients with low titers of protective antibodies or hyperimmunization symptoms. Vaccine personalization does not require serious financial expenses. The article provides with the advantages of vaccine personalization and the measures that should be taken to achieve this goal. The difficulties of the personalization and the ways to overcome them are described in the article. Vaccine personalization does not require serious financial expenses. It will contribute to the development of preventive vaccination. Personalization of vaccines is necessary for achieving herd immunity, which leads to the reduction in the incidence of the mentioned infection and usually to the reduction of agent circulation. «Immune domain», which includes mostly recovered and vaccinated patients as well as naturally immunized individuals (by circulating infectious agents), plays a decisive role in the development of herd immunity. The effectiveness of herd immunity is reduced due to genetic variability of an agent, frequent vaccination refusals and rejections. Long-term herd immunity is stipulated by immunological memory.

**Key words:** vaccines; vaccination; differentiated approach; correction of immunity; protective antibody titers; vaccination personalization.

**For citation:** Medunitsyn NV, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. Vaccination contribute to the development of personal and herd immunity. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (4): 195–207.

## References

1. Briko NY. Assessment of the quality and effectiveness of immunization. Available from: <http://www.lvrach.ru/2012/10/15435557/22/02/2016> (in Russian).
2. Borisevich IV, Movsesyants AA, Gorbunov MA, Medunitsyn NV. Vaccines. Problems and prospects. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* 2010; (3): 8–9 (in Russian).
3. Borisevich IV, Darmov IV, eds. Manual on vaccinoprophylaxis of especially dangerous infections. Kirov; 2011 (in Russian).
4. Dhiman N, Bonilla R, Jacobson R, et al. Differential HLA Gene E expression in Measles Vaccine Seropositive and Seronegative Subjects: A Pilot Study. *Scand J Infect Dis*. 2003; (35): 332–6.
5. Höhler T, Gerken G, Notghi A, et al. HLA-DRB1\*1301 and \*1302 protect against chronic hepatitis. *B J Hepatol*. 1997; 26(3): 503–7.
6. Kaslow RA, Duquesnoy R, Van Raden M, et al. A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper lymphocytes in HIV-1 infection. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Lancet* 1990; 335(8695): 927–30.
7. Khomenko AG, Litvinov VI, Chukanova VP, Pospelov LE. Tuberculosis in patients with various HLA phenotypes. *Tubercle* 1990; 71(3): 187–92.
8. Zavaglia C, Bortolon C, Ferrioli G, et al. HLA typing in chronic type B, D and C hepatitis. *J Hepatol*. 1996; 24(6): 658–65.
9. Koike S, Taya C, Kurata T, et al. Transgenic mice susceptible to polioviruses. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991; (88): 951–5.
10. Ren R, Constantini F, Gorgasz EJ, et al. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: a new model for poliomyelitis. *Cell* 1990; (63): 353–62.
11. Prilutsky AS, Sohin AA, Maylyan EA. The relationship of intensity of development of antibodies to the causative agents of diphtheria and tetanus with some genetic markers in children vaccinated with DTP. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 1994; (2): 89–92 (in Russian).
12. Bothamley GH, Beck JS, Schreuder GM, et al. Association of tuberculosis and M. tuberculosis-specific antibody levels with HLA. *J Infect Dis*. 1989; 159(3): 549–55.
13. Hayney MS, Poland GA, Jacobson RM, et al. The influence of the HLA DRB1\*13 allele on measles vaccine response. *J Invest Med*. 1996; (44): 261–3.
14. McNeil AJ, Yap PL, Gore SM, et al. Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *Quarterly Journal of Medicine* 1996; 89(3): 177–85.
15. Krasnyansky VP, Potryvaeva NV, Borisevich IV, Gradoboev VN, Pashanina TP, Pshenichnov VA. An evaluation of the possibility of obtaining an inactivated vaccine against Lassa fever. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 1994; (6): 74–5 (in Russian).
16. Bondareva TA, Kalininsky VB, Borisevich IV, Bondarev VP, Fomenkov OO. Modern state and prospects for the solution of the problem of the increase the efficacy of emergency prophylaxis and therapy of systemic bacterial infections. *Molekulyarnaya meditsina* 2009; (5): 21–5 (in Russian).

17. Borisevich IV, Mikhaylov VV, Makhlay AA. Pathogenetic principles of specific prevention and treatment of dangerous viral hemorrhagic fevers. In: Pathogenetic bases of treatment of acute infectious diseases. Collection of scientific works of the 70th anniversary of the birth of Academician V. I. Pokrovsky. Moscow; 1999. P. 236–44 (in Russian).
18. Krasnyansky VP, Potryvaeva NV, Borisevich IV, Gradoboev VN, Pashanina TP, Pshenichnov VA. Experience of preparing inactivated vaccine against Lassa fever. *Voprosy virusologii* 1993; (6): 276–9 (in Russian).
19. Bogacheva NV, Darmov IV, Borisevich IV, Kryuchkov AV, Pechenkin DV. The time course of changes in cell immunological parameters during administration of live dry plague vaccine. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2009; (8): 24–6 (in Russian).
20. Georgiev TB. On autovaccinotherapy and the manufacture of auto-vaccines. Dnepropetrovsk; 1958 (in Russian).
21. Egorova NB, Miroshnichenko IV, Kreytin LS. Immunological reactivity of people at the same time the injected toxoids. In: Immunological aspects of epidemiology. Kishinev; 1977: 15–6 (in Russian).
22. Popov V. F. Measles and measles vaccine L-16. Moscow: Triada-X; 2002 (in Russian).
23. Basova NN, Rusakova GV, Gotvyanskaya TP, et al. The results of serological testing of healthcare workers for the correction of vaccinations against diphtheria. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 1997; (5): 42–6 (in Russian).
24. Ersh AV, Poltavchenko AG, P'yankov SA, et al. The method of estimation of humoral immunity to vaccine-controlled children's viral infections. *Voprosy virusologii* 2015; 60(1): 41–5 (in Russian).
25. Medunitsyn NV. Vaccinology. Moscow: Triada-X; 2010 (in Russian).
26. Platkov E, Berlin K, Glik Y, Fischbein A. Peculiarities of immune status among hospital employees following vaccination with recombinant DNA Hepatitis B vaccine. *Intern Journal on Immunorehabilitation* 1999; (12 Suppl): 77.
27. Mironov AN, Supotnitsky MV, Lebedinskaya EV. The phenomenon of antibody-dependent enhancement of infection in vaccinated and convalescents. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* 2013; (3): 12–25 (in Russian).
28. Fulginiti FA, Eller JJ, Downie AW, Kempe CH. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *JAMA* 1967; 202: 1075–80.
29. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969; 89: 422–34.
30. Markin VA, Borisevich IV, Makhlay AA. Features of the pathogenesis of viral hemorrhagic especially dangerous fevers. In: Pathogenetic bases of treatment of acute infectious diseases. Collection of scientific works of the 70th anniversary of the birth of Academician V. I. Pokrovsky. Moscow; 1999. P. 228–36 (in Russian).
31. Borisevich IV, Potryvaeva NV, Melnikov SA, Evseev AA, Krasnyansky VP, Maksimov VA. Design of equine serum-based Marburg virus immunoglobulin. *Voprosy virusologii* 2008; 53(1): 39–41 (in Russian).
32. Mikhaylov VV, Borisevich IV, Timankova GD, Krasnyansky VP, Potryvaeva NV, Lebedinskaya EV, Chernikova NK. Preparation containing immunoglobulin against Ebola fever from horse blood serum and liquid Ebola immunoglobulin. Patent RUS 2130318 05.07.1996 (in Russian).
33. Krasnyansky VP, Mikhaylov VV, Borisevich IV, Potryvaeva NV, Melnikov SA, Timankova GD. Liquid preparation containing immunoglobulin efficient against Marburg fever from horse blood serum (horse immunoglobulin Marburg). Patent RUS 2257916 04.12.2003 (in Russian).
34. Khmelev AL, Borisevich IV, Pantyukhov VB, Pirozhkov AP, Syromyatnikova SI, Shatokhina IV, Melnikov SA, Shagarov EE. Use of guinea pigs to evaluate the efficacy of a heterological immunoglobulin against Bolivian hemorrhagic fever. *Voprosy virusologii* 2009; 54(4): 42–4 (in Russian).
35. Koza NM, Feldblyum IV, Markovych NI, Parshin AA. Immunological surveillance of diphtheria and measles as a basis of correction of immunity in high-risk groups. In: Immunological reactions in diagnostics, prevention and epidemiological surveillance for infectious diseases. Perm; 1991. P. 66–71 (in Russian).
36. Polland G, Ovsyannikova I, Jacobson R. Identification of an association between HLA class II alleles and low antibody level after measles immunization. *Vaccine* 2002; 20: 230–8.
37. Petrov RV, Haitov RM, Pinegin BV, et al. Evaluation of the immune status of the person at mass inspections. *Immunologiya* 1992; (6): 51–62 (in Russian).
38. Pinegin BV, Cheredeev AN, Haitov RM. Assessment of the human immune system: complexities and achievements. *Vestnik RAMN* 1999; (5): 1–15 (in Russian).
39. Kolesin ID, Vorobieva AA, Tsibernaya AYU. Model analysis of the effectiveness of early immunization. *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika* 2015; (5): 21–6 (in Russian).
40. Ivanchenko OI, Lisitsyna TS, Nikulina NV. Mathematical prediction of the immunological efficacy of revaccination of adults toxoid. In: Immunological reactions in diagnostics, prevention and epidemiological surveillance for infectious diseases. Perm; 1991. P. 71–74 (in Russian).
41. Koshkina NA. The experience of organization of control of serological protection against diphtheria health care workers. In: Modern vaccinology. Perm; 1998. P. 46–7 (in Russian).
42. Organizing and conducting serological monitoring of the state of collective immunity against controllable infections (diphtheria, tetanus, measles, rubella, mumps, polio). Guidelines MU 3.1.1760–03 (in Russian).
43. Kostinov MP. Vaccination of children with allergic diseases. Guidelines. Moscow; 1991 (in Russian).
44. Uchaykin VF, Skachkova LO, Smirnov AV, et al. Vaccination of children with severe somatic pathology. In: Modern vaccinology. Perm; 1998. P. 33–4 (in Russian).
45. Yushkov VV, Yushkova TA. Immunodeficiency and vaccination. In: Modern vaccinology. Perm; 1998. P. 24–5 (in Russian).
46. Hedrich AW. The corrected average attack rate of measles among city children. *Am J Epidemiol.* 1930; 11(3): 576–600.
47. Briko NI. Assessment of the quality and the effectiveness of vaccination. *Meditsinski vestnik* 2015; (9): 1–6 (in Russian).
48. Briko NI, Lobzin YuV, Baranov AA, et al. Evaluation of the effectiveness of vaccination: basic approaches and controversial. *Pediatriceskaya farmakologiya* 2014; 11(4): 8–14 (in Russian).
49. Pokrovsky VI, Pak SG, Briko NI, Danilkin BK. Infectious diseases and epidemiology. Manual for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
50. Yushchuk ND, Kulagina MG. Flu. In: Infectious Diseases. National guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 701–9 (in Russian).
51. Zhdanov VM, Ershov FI. Taming of the Shrew: stories about viruses and virology. Moscow: Meditsina; 1988 (in Russian).
52. Supotnitsky MV. The phenomenon of antigenic imprinting in the epidemic, infectious and post-vaccination processes. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* 2014; (3): 27–40 (in Russian).
53. Medunitsyn NV, Mironov AN, Movsesyants AA. Theory and practice of vaccinology. Moscow: Remedium; 2015 (in Russian).
54. Zverev VV, Semenov BF, Haitov RM. Vaccines and vaccination. National guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
55. Medunitsyn NV. Do people need the vaccines? Moscow: BORGES; 2006 (in Russian).

## Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Medunitsyn NV. Head of scientific direction. Doctor of Medical Sciences, professor, academician of the Russian Academy of Sciences.

Olefir YuV. Director-General. Doctor of Medical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director-General for Evaluation of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Bondarev VP. Director of Centre for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.