

# ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ КАК ОСНОВА РАЦИОНАЛЬНОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ НАСЕЛЕНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ СИСТЕМЫ СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В РОССИИ

В. А. Гушчин<sup>1,2</sup> ✉, В. А. Мануйлов<sup>1,3</sup>, Е. П. Мазунина<sup>1</sup>, Д. А. Клейменов<sup>1</sup>, Т. А. Семенов<sup>4</sup>, А. Л. Гинцбург<sup>5</sup>, А. П. Ткачук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория трансляционной биомедицины, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи, Москва

<sup>2</sup> Кафедра вирусологии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup> Институт молекулярной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

<sup>4</sup> Отдел эпидемиологии, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи, Москва

<sup>5</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи, Москва

Иммунологическая память — одна из ключевых функций адаптивного иммунитета, позволяющая организму противостоять инфекциям, предотвращать развитие онкологических и аутоиммунных заболеваний. Важнейшее свойство иммунологической памяти — это способность с помощью предсуществующих антиген-специфичных клонов В- и Т-клеток быстро и эффективно реагировать на патоген, с которым у организма был контакт в прошлом. Наличие долгоживущих популяций клеток, надежно распознающих инфекционные агенты, позволяет использовать вакцинацию в качестве главного элемента превентивной медицины. На уровне сообщества людей иммунологическая память отдельных индивидуумов определяет феномен популяционного (коллективного) иммунитета, который чрезвычайно важен для обеспечения биобезопасности в масштабе государства. В обзоре описаны актуальные исследования популяционного иммунитета в контексте вакцинопрофилактики. Рассматриваются принципы организации серологических исследований, опыт серологического мониторинга в различных странах, существующие и перспективные аналитические подходы к изучению иммунологической памяти. Обсуждаются недостатки принятых в России способов оценки популяционного иммунитета и предлагается к реализации система сероэпидемиологического мониторинга.

**Ключевые слова:** иммунологическая память, популяционный иммунитет, гуморальный иммунитет, инфекционный агент, патоген, вакцина, вакцинопрофилактика, календарь прививок, отказ от вакцинации, мониторинг

**Финансирование:** статья подготовлена при поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках проекта RFMEFI60117X0018.

✉ Для корреспонденции: Гушчин Владимир Алексеевич  
ул. Гамалеи, д. 18, г. Москва, 123098; wowaniada@gmail.com

Статья получена: 24.09.2017 Статья принята к печати: 10.10.2017

## IMMUNOLOGICAL MEMORY AS A BASIS FOR A WISE VACCINATION STRATEGY. A RATIONALE FOR INTRODUCING A COMPREHENSIVE SEROEPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE SYSTEM IN RUSSIA

Gushchin VA<sup>1,2</sup> ✉, Manuilov VA<sup>1,3</sup>, Mazunina EP<sup>1</sup>, Kleymenov DA<sup>1</sup>, Semenenko TA<sup>4</sup>, Gintsburg AL<sup>5</sup>, Tkachuk AP<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Translational Biomedicine, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Department of Virology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Institute of Molecular Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Department of Epidemiology, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

<sup>5</sup> N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Immunological memory is one of the key features of the adaptive immunity. It confers the ability to resist infection and prevents development of cancer or autoimmune diseases. Most importantly, immunological memory mediated by preexisting antigen-specific clones of T- and B-cells ensures a rapid and effective response to an invasion by a previously encountered pathogen. Since vaccination induces a specific long-lived response to infectious agents, it becomes a basis for preventive medicine. In a human population, immunological memory of individuals shapes the so-called herd or community immunity crucial for national health. The present review touches upon significant population-wide research studies of immunological memory with regard to immunization. We discuss the principles of serological testing and the outcomes of serological monitoring conducted in different countries, and talk about standard and innovative analytical approaches to studying immunological memory. We also pinpoint the drawbacks of methods used for herd immunity assessment in Russia and propose a comprehensive system for seroepidemiological surveillance.

**Keywords:** immunological memory, herd immunity, humoral immunity, infectious agent, pathogen, vaccine, immunization, immunization schedule, vaccine hesitancy, surveillance

**Funding:** this paper was prepared with support of the Russian Ministry of Education and Science, project no. RFMEFI60117X0018.

✉ Correspondence should be addressed: Vladimir Gushchin  
ul. Gamalei, d. 18, Moscow, Russia, 123098; wowaniada@gmail.com

Received: 24.09.2017 Accepted: 10.10.2017

Вакцинация является главным экономически оправданным средством борьбы с инфекционными заболеваниями, дающим прямую защиту от патогенов, обеспечивая долговременную иммунологическую память [1]. Несмотря на значительный прогресс в области вакцинопрофилактики, существует ряд препятствий для разработки новых или улучшенных вакцин, а также рационального использования ранее созданных препаратов: это, с одной стороны, нехватка новых фундаментальных знаний по иммунологии, а с другой — бюрократические, экономические и социально-политические барьеры. Так, в настоящий момент почти 20 млн детей не имеют доступа к уже разработанным вакцинам из типового календаря вакцинации (рисунок), в результате чего несколько миллионов людей умирают ежегодно [1]. Еще больше людей умирает от инфекций, против которых нет вакцин (ВИЧ, малярия) [2] или вакцинация дает лишь частичную защиту (туберкулез) [3].

Задачей вакцинопрофилактики до 1970-х гг. было внедрение единичных вакцин против опасных заболеваний с обеспечением максимального охвата населения всех возрастных групп. Несомненными успехами прививочной работы того периода можно считать полную элиминацию оспы во всем мире, а также (частично) кори, полиомиелита, дифтерии, столбняка и туберкулеза (в отдельных регионах и развитых странах Европы и Северной Америки). Современная вакцинопрофилактика — это прежде всего сложная система календарей вакцинации детей, подростков и взрослых против множества возбудителей, некоторые из которых включают десятки серотипов.

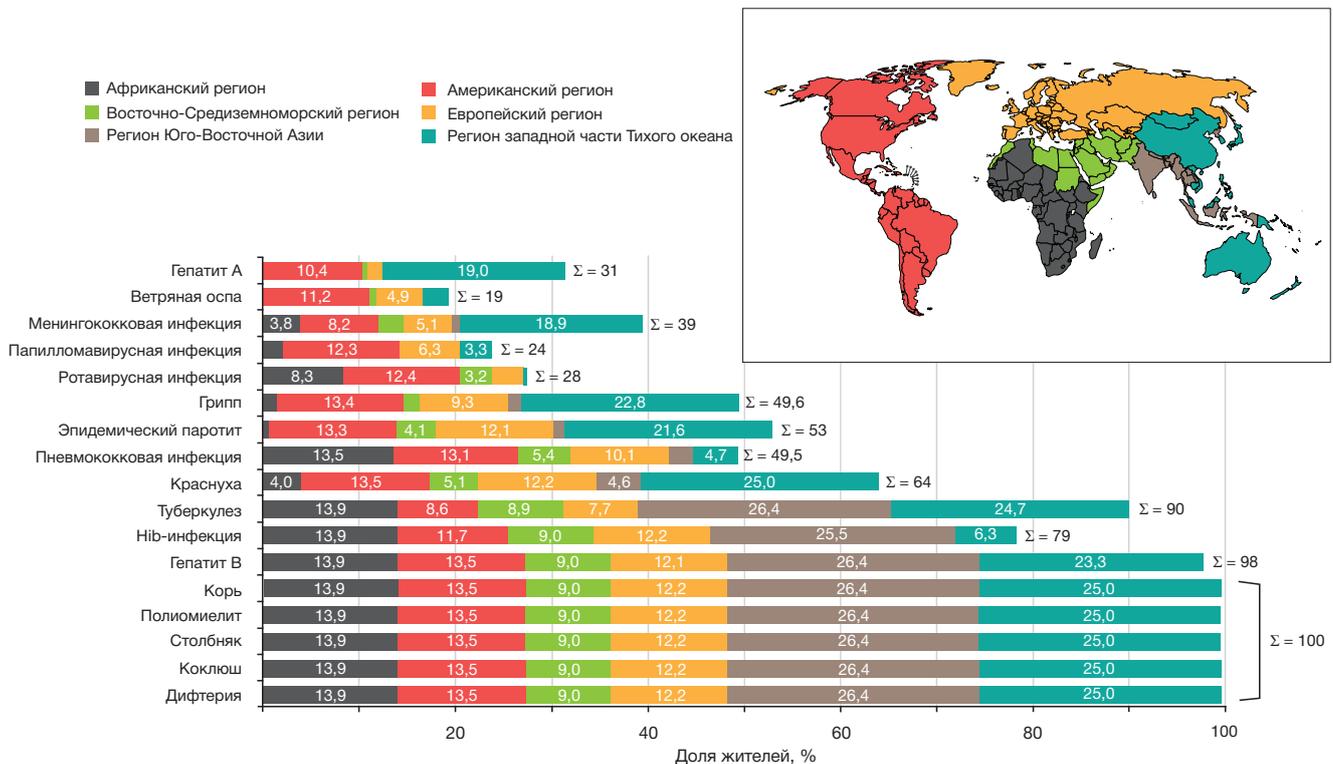
Календарь прививок позволяет реализовать потенциал используемых вакцин и правильно рассчитать потребность в них для различных групп населения. Список используемых вакцин постоянно расширяется, что делает управление таким календарем очень сложным. Между тем, корректировка календаря прививок невозможна без мониторинга эффективности текущих программ вакци-

нации и глубокого понимания структуры популяционного (коллективного) иммунитета [5].

Популяционный иммунитет — это известный феномен, который проявляется в защите иммунологически восприимчивых индивидуумов, находящихся в обществе людей, обладающих иммунологической памятью против определенной инфекции (вакцинированных или перенесших заболевание). Пороговый уровень, необходимый для обеспечения коллективного иммунитета, зависит от количества индивидуальных контактов и вероятности передачи инфекции, определяемой природой патогена. Так, известно, что при равномерном распределении иммунизированных в обществе их доля в 82–87% необходима для защиты от распространения дифтерии, полиомиелита и краснухи, 85–90% — от эпидемического паротита и 92–95% — от кори и коклюша [6].

Стоит отметить, что достижение абсолютного иммунитета против какой-либо инфекции невозможно в принципе, поскольку не у всех здоровых людей после введения вакцины формируется устойчивый иммунитет [7]. Феномен избирательности формирования иммунологической памяти в зависимости от генотипа пациента и других условий пока мало изучен [8]. Незащищенными от инфекций являются также люди с иммунодефицитами, ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями [9]; младенцы, для которых применение вакцинации может быть неэффективно или небезопасно [10]; пожилые люди, иммунитет которых ослабевает [11]. Кроме того, даже проверенные вакцины от партии к партии или в зависимости от сезона различаются по эффективности [10, 12]. Таким образом, поддержание высокой доли истинно иммунизированных людей среди населения чрезвычайно важно для защиты как популяции в целом, так и ее незащищенных групп.

Важно, что феномен коллективного иммунитета наблюдается только при условии равномерного распределения иммунизированных лиц в популяции [5]. Известно, что



Доля жителей стран-членов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в которых предусмотрена иммунопрофилактика основных вакциноуправляемых инфекций в национальном календаре прививок, от числа всех жителей стран-членов ВОЗ (данные ВОЗ, [4])

группы людей, отказывающихся от вакцинации, например по религиозным соображениям, часто проживают компактно, что сильно снижает уровень коллективного иммунитета в этих регионах. Это было подтверждено, в частности, при обследовании населения районов проживания представителей менонитской церкви в США, коренных народов США и Канады, религиозных общин в Нидерландах [6, 13]. Отказы от прививок по таким причинам все чаще фиксируются и в мире, и в России, что вызвало широкую общественную [14, 15] и научную дискуссию [16–20]. Определение ландшафта защищенности в современном обществе, позволяющего выявлять контингент восприимчивых к инфекциям людей, требует проведения направленных серологических исследований.

Серологические исследования являются важным инструментом для мониторинга инфекционных процессов, выявления групп риска и прогнозирования новых угроз и предоставляют информацию, которая часто отсутствует в данных эпидемиологического надзора и данных по охвату иммунизацией [20]. Современный серомониторинг основывается на оценке качества и количества специфических антител в сыворотке крови, являющихся, с одной стороны, маркером вакцинации или перенесенного заболевания, а с другой — определяющих защиту от инфекции [21]. Наличие в крови антител в результате перенесенного заболевания позволяет использовать серомониторинг для выявления не только клинических, но и субклинических случаев инфекции, которые в ином случае остались бы незамеченными. Так, было показано наличие антител к коклюшному токсину у 20 % детей раннего возраста, не вакцинированных и не имевших в истории болезни упоминания о коклюше [22]. Централизованная система серомониторинга популяционного иммунитета должна быть частью любой широкомасштабной кампании по вакцинации.

### Общие принципы организации системы серологического мониторинга

Целью существования общегосударственной системы мониторинга [23, 24] является получение достоверной информации, достаточной для определения уровня популяционного иммунитета, эффективности существующих программ вакцинации, необходимости корректировки календаря прививок, а также объемов закупаемых вакцин. Поэтому к первоочередным задачам системы относятся:

1. определение реальной доли населения, имеющей протективный уровень антител к возбудителям, циркулирующим на эндемичных территориях, в том числе относящимся к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики, с возможностью стратификации;
2. определение эффективности проводимых программ вакцинации в региональном, социально-экономическом и возрастном разрезе на основе сопоставления данных по охвату прививками с реальной иммунной прослойкой в группе;
3. уточнение истинных значений популяционного иммунитета для данной группы или территории (доля иммунизированных людей в группе, достаточная для защиты группы от эпидемического распространения инфекции).

Основными критериями эффективности полноценной системы мониторинга является количество и качество получаемой информации, что обеспечивается приверженностью следующим принципам [25, 26]:

— *принцип глобальности*: мониторинг той части населения или объектов окружающей среды, которая безуслов-

но необходима для валидного определения распространенности маркеров инфекции статистическими методами (зависит от вида возбудителя, его региональной эндемичности, путей и факторов риска передачи);

— *принцип релевантности*: репрезентативность исследуемых групп и объектов, обеспечение проведения исследований в соответствии с принципами современной эпидемиологии;

— *принцип непрерывности*: непрерывность исследований, т. е. возможность воспроизвести их в течение ряда лет;

— *принцип однородности данных*: однородность предоставляемых результатов по различным инфекциям и исследуемым группам, т. е. возможность их совокупного анализа в рамках единой эпидемиологической картины и временной динамики.

Для запуска такой системы мониторинга специалисты должны обладать полномочиями и возможностями для сбора, паспортизации и архивации образцов, необходимой лабораторной базой и собственным центром обработки данных. Необходимость ее формирования в рамках существующей организационной структуры учреждений здравоохранения или наряду с ней прямо обозначена в планах Правительства РФ [23] и следует из оценки актуального состояния дел в области вакцинации.

### Существующие способы оценки популяционного иммунитета в России

В настоящее время в России не проводятся широкомасштабные исследования встречаемости маркеров иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям, результаты которых можно было бы распространить на все население страны с необходимой степенью достоверности. Эффективность проводимых программ вакцинации косвенно оценивается тремя способами:

- анализ показателей охвата прививками (документальной прививаемости),
  - анализ заболеваемости,
  - локальные сероэпидемиологические исследования.
- Рассмотрим их особенности по отдельности.

#### Охват прививками

Каждая организация, прививающая пациентов, заполняет две формы государственной статистической отчетности [27, 28]: форма № 5 включает данные о количестве поставленных прививок (абсолютном количестве израсходованных доз вакцины); форма № 6 — данные не только о количестве прививок, но и о списочной численности контингентов населения, подлежащего иммунизации до достижения того или иного (т. н. «декретированного») возраста в соответствии с Национальным календарем прививок [29, 30] в отчетном периоде. На основе этих данных рассчитываются следующие показатели: *охват прививками* — доля детей, попадающих по критерию возраста в декретированную группу населения, и получивших хотя бы одну прививку из курса вакцинации; *привитость* — доля пациентов во всех возрастных контингентах, получивших полный предусмотренный курс прививок; *своевременность* — доля детей, получивших необходимые прививки вовремя, т. е. до достижения определенного возраста (подробнее см. [31]). Эта отчетность собирается Роспотребнадзором [32, 33], а данные по охвату прививками включаются в ежегодный публичный Государственный доклад [34].

Несомненно, при таком подходе учитывается каждый человек в стране, получивший прививку. Однако не учитываются люди, вакцину не получившие. Во-первых, для того чтобы рассчитать долю привитых людей, нужно знать точную численность населения в той или иной группе, но лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) вынуждены пользоваться так называемой переписной численностью населения [33] — данными о том, сколько людей состоит на учете в поликлиниках. Вследствие миграционных процессов и того, что не все жители встают на учет, эти данные не отражают реальной численности различных групп населения. Кроме того, в отсутствие единой электронной системы медицинских карт большая часть информации о прививках конкретного человека теряется при его переезде на участок другого ЛПУ. Во-вторых, даже самый аккуратный ежегодный учет доли вакцинированных пациентов не позволяет определить текущее количество людей в стране, когда-либо получивших вакцину вообще. Например, в работе О. В. Цвиркун [35] приводятся данные об охвате детей прививками против кори, начиная с 1968 г. Так, если в конце 1960-х гг. этот показатель составлял 30–50 %, то уже к концу 1980-х гг. он достиг 75 %, а к 2013 г. — 97–98 %. Несмотря на высокие значения показателя охвата прививками, согласно выводу этой же работы [35], основанному на математическом моделировании, к 2014 г. доля восприимчивых к кори людей в России составляла 25,6 %. Среди 74,4 % невосприимчивых людей 50 % приобрели иммунитет после вакцинации, а остальные 24,4 % — вследствие перенесенного заболевания. Эти показатели далеки от формальных критериев элиминации кори [36–39].

Приведем еще один пример в отношении другого вакциноуправляемого заболевания — гепатита В. Федеральная программа вакцинации новорожденных против этой инфекции началась в России в 2001 г. [40, 41]. К сожалению, данные по охвату прививками новорожденных до 2010 г. не опубликованы, но в 2010–2016 гг. значение показателя составляло около 97 % [42]. Сопоставив эту информацию с данными о рождаемости в эти годы (около 2 млн детей в год, [43]), можно предположить, что как минимум 14 млн детей к настоящему времени прошли курс вакцинации против гепатита В (10 % населения страны). Но само по себе высокое значение показателя охвата прививками (97 %) ничего не говорит о том, сколько вообще человек в России на сегодняшний день получили вакцину. Во-первых, неизвестно, сколько людей уже были иммунизированы к 2001 г. (в том числе в результате перенесенного заболевания) и сколько точно новорожденных было вакцинировано в 2001–2009 гг. Во-вторых, согласно крайне фрагментарным данным [44, 45], только в 2006–2008 гг. от 18,5 до 25 млн человек (взрослых, подростков и детей) были дополнительно иммунизированы вне календаря. Как мы видим, этих данных недостаточно, чтобы сказать, сколько в данный момент людей в России получили прививку от гепатита В и/или являются иммунизированными.

Наконец, как уже отмечалось, проведение вакцинации не обязательно означает успешную иммунизацию [7, 10, 12]. Все это говорит о том, что публикуемые показатели документальной привитости не могут рассматриваться в качестве критерия оценки популяционного иммунитета.

#### *Анализ заболеваемости*

Заболеваемость — это доля пациентов с впервые зарегистрированным заболеванием за отчетный период, выра-

женная по отношению к численности населения [46]. Каждый диагноз инфекционного заболевания фиксируется в форме экстренного извещения № 058/У [47, 48] и в форме № 2 государственной статистической отчетности [27]. Эти документы также представляются в Роспотребнадзор [32, 33] для обобщения и публикации данных [34]. Динамика истинной заболеваемости в отношении какой-либо инфекции служит объективным показателем здоровья населения, определяемого помимо иных факторов охватом и эффективностью вакцинации. Однако заболеваемость не позволяет количественно определить параметры популяционного иммунитета по следующим причинам.

Во-первых, статистика регистрирует только первичные манифестные случаи заболевания, выявленные у пациентов, обратившихся к врачу. Из-за этого истинный уровень заболеваемости остается неизвестным. Более того, с точки зрения эпидемиологии когорты людей, регулярно наблюдающихся у врача, может быть совершенно нерелевантной по отношению к остальному населению страны [25].

Во-вторых, случаи заболевания для ряда инфекций должны учитываться на основе лабораторного или иного достоверного подтверждения диагноза, чего не происходит вследствие недостаточной оснащенности региональных ЛПУ поликлинического звена [49]. Характерным примером для России является установление диагноза по гриппу и ОРВИ и, соответственно, показателей заболеваемости для этих инфекций. Например, в 2016 г., согласно официальной статистике, в России заболели гриппом всего 88,5 тыс. человек (0,06 % населения), в то время как ОРВИ невыясненной этиологии — 31,7 млн человек (около 20 % населения) [34]. Похожие уровни заболеваемости фиксировались и ранее [42, 50]. Для сравнения: в США в неэпидемический сезон 2015–2016 гг. гриппом заболели 22–29 млн человек (7–9 % населения) [51], а в Японии ежегодная заболеваемость сезонным гриппом в 2010–2014 гг. составляла 10–16 % от всего населения [52–54]. Явная диспропорция между заболеваемостью гриппом и ОРВИ, характерная для России, объясняется, очевидно, тем, что диагноз «ОРВИ» ставится врачом по симптоматике, а диагноз «грипп» — после подтверждения лабораторными методами [55]. Грипп — вакциноуправляемая инфекция, а вся совокупность ОРВИ — нет, поэтому заниженные данные о заболеваемости гриппом не позволяют определить эффективность проводимых программ иммунизации населения против этого опасного заболевания.

В-третьих, для некоторых инфекций количество вновь регистрируемых случаев заболевания очень слабо коррелирует с распространенностью инфекции вообще. Здесь можно привести в пример гепатит В, который, как известно, клинически проявляется в острой либо хронической форме [56]. Официальная заболеваемость острым гепатитом В в России снизилась со 141 случая на 100 тыс. человек в 1999 г. до 22,7 случая — в 2016 г. Успех обусловлен как программой всеобщей вакцинации новорожденных, так и борьбой с распространением наркотиков [57, 58]. При этом общее количество инфицированных людей в России, определенное прямым скринингом различных групп населения на наличие в сыворотке крови HBsAg, оценивается в 2–4 % населения (3–6 млн носителей вируса), причем значение этого показателя, по-видимому, меняется незначительно [59–62] вследствие эпидемиологических особенностей распространения возбудителя [63]. Для гепатита В динамика регистрации новых случаев заболевания не коррелирует с истинной заболеваемостью в популяции

и служит слабым индикатором коллективного иммунитета к этой инфекции.

С заболеваемостью связан показатель смертности от инфекций, однако в России способ расчета этого параметра, вероятно, приводит к искажению данных. Так, ВОЗ оценивает долю смертей от инфекций в среднем по миру примерно в 25 % (по отношению ко всем причинам смерти), и даже в развитых странах значение показателя составляет около 10 % [2]. В России же, по официальным данным [43], доля таких смертей в 2010–2014 гг. составила всего 1,7–3,1 % [64]. Причина та же, что и в случае регистрации заболеваемости: невозможность достоверно установить этиологию инфекционного заболевания, приведшего к смерти в результате осложнений или сочетанного поражения органов, в то время как многие новообразования (особенно гинекологические), болезни пищеварительной системы и даже сердечно-сосудистые заболевания, приводящие к смерти, имеют инфекционную природу [65]. Это означает, что данные о смертности вследствие инфекций, также не подходят в полной мере для оценки популяционного иммунитета.

#### *Сероэпидемиологические исследования*

Формально в России действует государственная система серологического мониторинга к вакциноуправляемым инфекциям в индикаторных группах населения [31, 33, 36] через региональные Центры гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора и профильные научно-исследовательские центры [35, 55]. Однако задачами такого мониторинга являются не изучение коллективного иммунитета к инфекциям, а определение «напряженности иммунитета» [67] у представителей индикаторных групп различных возрастов с документированным вакцинальным статусом [68]. Это важная задача для оценки эффективности вакцинации, но такой мониторинг не позволяет изучать иммунитет всего населения.

Значительную ценность представляют прямые исследования распространенности серологических маркеров разных инфекций (в том числе антител к возбудителям) в различных группах населения, проводимые в рамках собственных исследовательских программ научными учреждениями. Но эти исследования нерегулярны, включают ограниченные группы населения и публикуются в разных источниках, что не позволяет формировать общую картину популяционного иммунитета в России.

Приведем несколько примеров таких исследований в отношении вакциноуправляемых инфекций. В работе [69], выполненной на материале от 300 жителей Ленинградской области, показано, что антитела к вирусу краснухи были обнаружены у 60–78 % из них в зависимости от возрастной группы. Отметим, что в работе исследовали образцы, собранные еще в 1995 г. — до начала федеральной программы вакцинации против краснухи (2000 г.) и до введения обязательной ревакцинации (2002 г.) [41]. В следующей работе, выполненной на материале от 779 человек из Санкт-Петербурга в 2013 г. [70], показано, что доля иммунизированных людей составила 82,1 %, т. е. отмечено слабое влияние вакцинации на жителей региона.

Данные о реальной распространенности антител на протективном уровне к паротиту демонстрируют прямую корреляцию с показателем охвата прививками. Так, по данным сотрудников ГНЦ ВБ «Вектор» (Новосибирск, [71]), всего к 2006 г. было вакцинировано от паротита 90–95 % населения страны. В работе [72] показано, что среди

60 детей, обследованных в это же время в Новосибирске, 97 % имели антитела к вирусу паротита. А в работе [73], выполненной в Москве с включением в исследование 904 человек разного возраста, протективные антитела против паротита были обнаружены в 93 % случаев.

В исследовании, посвященном иммунитету против вируса гепатита В в поствакцинальную эру и выполненном в 2013 г. на материале от 970 жителей Санкт-Петербурга, было показано, что антителами к HBsAg обладает около 55 % населения [74]. При этом результаты аналогичных исследований, проведенных на материале, полученном до начала всеобщих программ вакцинации против гепатита В в России (2001 г., [41]), показывают более низкие значения коллективного иммунитета. Например, в работах [75, 76] было показано, что встречаемость антител к HBsAg у представителей коренных народностей Сибири (выборки составили 194–657 человек, материал был собран в 1993–2002 гг.) составила 19–52 %. Похожие данные, хотя и для другой группы населения, были получены в работе [77]: среди 302 пациентов из Москвы (2011–2013 гг.) частота встречаемости антител к HBsAg составила 20,9 %. С учетом того, что средний возраст пациентов составил  $45,5 \pm 8,6$  года, можно предположить, что среди них преобладали лица, не получившие вакцину. Сравнение данных трех работ позволило бы утверждать, что программа всеобщей вакцинации против гепатита В имеет заметный эффект, если бы данные не были получены на столь разнородных группах.

Все перечисленные методы изучения уровня защиты населения России от инфекций ни по отдельности, ни в совокупности не обеспечивают получения достоверных данных о популяционном иммунитете и не могут служить в качестве надежных прогностических инструментов. Необходимо создание новой национальной системы прямого сероэпидемиологического мониторинга маркеров иммунитета. Однако перед тем, как высказать свои соображения по этому вопросу, обратимся к мировому опыту.

#### **Зарубежные программы серологического мониторинга и их практические результаты**

Для оценки охвата прививками в США и странах ЕС создаются или уже функционируют информационные системы иммунизации, в которых регистрируются все факты введения вакцин людям. В соответствии с критериями Centers for Disease Control Prevention [78] такая система:

- определяется как функционирующая на популяционном уровне компьютеризированная конфиденциальная база данных, учитывающая все вакцины и дозы, введенные уполномоченными организациями и сотрудниками лицам, проживающим в регионе;
- в короткие сроки предоставляет специалистам консолидированную информацию о прививочном анамнезе конкретного пациента;
- агрегирует масштабные данные о вакцинации на уровне популяции для использования в целях эпидемиологического надзора, контроля общественного здоровья, оценки охвата прививками и расчета показателей заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями.

В 2016 г. в Европе такие системы действовали на национальном уровне в 10 странах (Германия, Швеция, Нидерланды, Норвегия и др.), в 5 странах существовало более одной субнациональной системы (Великобритания, Австрия и др.) и еще в 6 странах такие системы были введены в качестве пилотных проектов (Франция, Болгария

и др.) [79]. В Глобальном плане действий в отношении вакцин на 2015–2020 гг. такие системы расцениваются как «неотъемлемая часть хорошо функционирующих систем здравоохранения» [80]. Такие системы повышают качество оценки вакцинации, но не способны оценить истинный уровень популяционного иммунитета, поскольку введение вакцины не обязательно означает успешную иммунизацию человека. По этой и другим причинам (несоответствие документированного количества вакцинаций истинному, несовершенство системы учета вакцинаций и др.) в разных странах выполняются субнациональные и национальные программы исследований популяционного вакциноиндуцированного иммунитета, в рамках которых систематически о населении собирают некоторую информацию (демографические параметры, анамнез жизни, прививочный анамнез и др.) и отбирают биоматериал (чаще всего — кровь). Образцы помещают в хранилища-биобанки [81] и используют для сероэпидемиологических лабораторных исследований. В качестве примеров рассмотрим несколько таких национальных программ.

Одно из наиболее обширных национальных исследований популяционного иммунитета было реализовано в Нидерландах в 2 этапа: в 1995–1996 гг. и в 2006–2007 гг. (эти этапы обозначаются проектами PIENTER 1 и PIENTER 2 соответственно, в настоящее время идет проект PIENTER 3). В ходе первого этапа было собрано 9 948 образцов сывороток крови, которые были протестированы на наличие антител к 7 инфекциям, входившим на тот момент в национальную программу иммунизации: дифтерии, столбняку, полиомиелиту, кори, паротиту, краснухе и гемофильной инфекции типа В [82, 83]. Также определяли серологические маркеры к гепатитам А, В и С (что для двух последних позволило определить хроническое носительство этих вирусов) и токсоплазме [84–86]. Во многом именно результаты, полученные в ходе проекта PIENTER 1, способствовали корректировке национальной программы иммунизации Нидерландов, и в ходе PIENTER 2 в перечень определяемых маркеров были добавлены антитела к возбудителям менингококковой инфекции, папилломавирусной инфекции, ветряной оспы и др. Всего на втором этапе исследовали 6 386 образцов на наличие 19 антител (для некоторых возбудителей определяли несколько видов серологических маркеров) [5, 87]. Отметим, что ход выполнения проектов PIENTER 1 и PIENTER 2 активно освещался исполнителями как в научных журналах, так и в общенациональных средствах массовой информации, что способствовало установлению авторитета Нидерландов в области инфекционного мониторинга на мировом уровне.

В Бельгии в 2006 г. провели национальное исследование распространенности маркеров 5 вакциноуправляемых инфекций (кори, паротита, краснухи, дифтерии и столбняка) на 3 974 образцах, в результате чего были определены возрастные группы населения с низким коллективным иммунитетом и даны рекомендации по проведению дополнительной иммунизации в этих группах [88]. Данные были уточнены и дополнены результатами исследований иммунитета к коклюшу в альтернативном исследовании других бельгийских авторов, выполненном в 2012 г. на 1 500 образцах [89, 20].

В Германии в 2003–2006 гг. были собраны и исследованы на наличие антител к кори, паротиту и краснухе около 13 900 образцов крови (отметим, что изначально образцы были собраны в рамках других программ национального здравоохранения) [90]. Аналогичные проекты в различном виде реализуются и в других странах (Китае, Японии,

США, Италии и др.), что говорит об их востребованности. Сводная информация о других примерах реализации национальных программ мониторинга приведена в табл. 1.

Пожалуй, наиболее важным следствием проводимых серологических исследований является возможность их практического применения для уточнения истинных значений коллективного иммунитета в различных социальных группах и регионах, управления календарем вакцинации, определения эффективности программ вакцинации и определения объемов требуемых вакцин, диагностических и лекарственных средств.

Рутинная вакцинация позволяет достигать хорошей напряженности иммунитета, но, как показывает практика, для полного прекращения вспышек заболевания необходимо проведение дополнительных программ по вакцинации среди отдельных возрастных групп или на отдельных территориях. Основной задачей при этом является определение групп риска. Сигналом для проведения вакцинации может являться появление заболевших в отдельных восприимчивых коллективах, но такой индикатор может быть запаздывающим, приводящим к локальным эпидемиям с неприемлемым результатом. Особенно легко потерять контроль над ситуацией в случаях, когда на территории в течение длительного времени не выявляются заболевшие, что далеко не всегда означает достижение защитного действия коллективного иммунитета. Более надежно моделирование эпидемиологических процессов на основе данных серомониторинга [105]. Так, в ответ на вспышку дифтерии в Восточной Европе в конце 1990-х гг. в соседних странах провели серологическое исследование, которое выявило ответ на анатоксин ниже защитного уровня, после чего провели дополнительную вакцинацию среди взрослого населения [106].

Введение программ серологического надзора сыграло важную роль в успешном контроле кори во многих странах, где данные о возрасте восприимчивых к заболеванию индивидуумов повлияло на определение оптимального возраста для вакцинирования. В Великобритании в середине 1990-х гг. сочетание сероэпидемиологических исследований и математического моделирования позволило предсказать вспышку эпидемии кори [107, 108]. Затем была проведена кампания по вакцинации, в ходе которой 92 % детей в возрасте 5–16 лет были вакцинированы. Последующий серомониторинг показал, что, несмотря на успешность проведенной вакцинации в целом, высокая восприимчивость к вирусу кори сохранилась среди детей дошкольного возраста. Это позволило обосновать необходимость включения второй дозы MMR-вакцины (Measles/Mumps/Rubella) в рутинный календарь прививок детей в возрасте 4 лет [109]. Похожая ситуация наблюдалась в Австралии [110, 111]. Приведенные примеры говорят о высокой практической ценности серологического мониторинга для управления уровнем коллективного иммунитета применением вакцин, свойства которых хорошо изучены.

Примеры регулярной и своевременной корректировки национальной программы иммунизации по результатам сероэпидемиологических исследований в Нидерландах свидетельствуют о том, что серомониторинг стал незаменимым аналитическим инструментом [5]. Так, по результатам проекта PIENTER 1 была введена вакцинация против пневмококка, изменен график вакцинации против гепатита В, осуществлена замена одной вакцины другой (Infanrix-IPV + Hib на Pediacel), а также применена комбинация вакцин, ранее использовавшихся по отдельности (DT-IPV и aP в 4 года) [112]. Все изменения календаря оценивали

в проекте PIENTER 2. На этом этапе были введены вакцины против менингококковой инфекции в 14 месяцев и 19 лет одновременно с MMR, а также вакцина против папилломавирусной инфекции для девочек 12 лет [5]. В случае введения новых вакцин последующее проведение сероэпидемиологического мониторинга позволяет оценить их эффективность и определить продолжительность иммунитета, полученного вакцинацией. Также возможен контроль состава циркулирующих штаммов и серотипов для разработки новых вакцин, в том числе дополненных актуальными штаммами [113–115].

### Лабораторные методы изучения популяционного иммунитета

Важнейшую роль в изучении популяционного иммунитета играют скрининговые тест-системы, позволяющие проводить серологические исследования. Согласно [68], для проведения серологического мониторинга применяются следующие лабораторные методы: реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) — для выявления антител к вирусу кори, дифтерийному и столбнячному анатоксинам; реакция агглютинации (РА) — для выявления агглютининов коклюшного микроба; иммуноферментный анализ (ИФА) — для выявления антител к вирусам кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В, а также возбудителю коклюша; реакция нейтрализации цитопатического действия вируса в культуре клеток ткани — для выявления антител к вирусам полиомиелита. На данный момент ИФА — общепринятый и широко применяемый метод качественного и количественного определения антител IgG в сыворотке крови человека. Однако при необходимости одновременного определения иммунного статуса к нескольким инфекциям и при большом числе образцов этот метод требует больших затрат времени, поскольку каждый маркер требует отдельного анализа. Поэтому в широкомасштабных исследованиях эффективности иммунопрофилактики метод ИФА уступает место современному методу мультиплексного иммунного анализа (МИА), главным преимуществом которого является определение концентрации иммуноглобулинов одновременно к нескольким антигенам, при этом для анализа достаточно очень малых объемов сыворотки (около 5 мкл [116]), что важно при обследовании детей. Другим преимуществом мультиплексных тест-систем является их гибкость — возможность расширения панели анализа добавлением новых антигенов, входящих в состав вакцин [117].

Существует несколько коммерческих платформ, позволяющих создавать мультиплексные тест-системы. Они отличаются технологиями определения и пробоподготовки, расходными материалами, однако их объединяет то, что твердой фазой для проведения иммуноферментного анализа являются полистироловые микросферы. К примеру, одна из наиболее известных диагностических платформ — xMAP (Multiple Analyte Profiling). Ее ключевым компонентом, являются полистироловые микросферы, которые внутри содержат точные количества 2–3 спектрально отличных флуорохромов, сочетание которых используется для создания панелей из 50–500 различных закодированных флуорохромами регионов, что позволяет объединять микросферы различных регионов в одну мультиплексную систему [118].

Важно отметить, что большинство созданных на данный момент мультиплексных систем для мониторинга

популяционного иммунитета к вакциноуправляемым заболеваниям являются «домашними», максимально оптимизированными под конкретные задачи. Они предназначены для определения антител IgG в сыворотке крови человека как минимум к одному патогену, при этом могут содержать до 23 антигенов, как, например, тест-система для одно-временной детекции антител к 23 капсульным антигенам пневмококка [119]. Некоторые исследователи при создании таких тест-систем преследовали цель сравнения их с общепринятыми методиками (ИФА) и определения таких характеристик, как чувствительность, воспроизводимость и специфичность. Другие — создавали мультиплексную тест-систему как инструмент для серологического мониторинга иммунного статуса населения одновременно к нескольким инфекциям. Например, команда бельгийских ученых разработала систему для детекции антител против дифтерии, столбняка и коклюша, чтобы оценить состояние популяционного иммунитета жителей Бельгии к этим инфекциям, сравнить полученные данные с данными серологических исследований прошлых лет и решить, можно ли применять эту тест-систему в более масштабных исследованиях [20]. Тест-система включает 5 антигенов: дифтерийный, столбнячный и коклюшный токсины, филаментозный гемагглютинин и пертактин, — которые с помощью специальной методики [118] «пришить» к поверхности магнитных полистироловых микросфер. Выборка образцов сывороток крови бельгийцев в возрасте 20–29,9 года была протестирована с использованием созданной мультиплексной тест-системы, а валидацию и сравнение с методом ИФА проводили на отдельной выборке из 37 образцов сывороток. В результате удалось установить, что в исследованной выборке образцов сывороток концентрация антител к дифтерийному токсину оказалась ниже протективного уровня (< 0,1 МЕ/мл) в 26,4 % случаев, к столбнячному токсину — в 8,6 % случаев. Что касается параметров тест-системы, то она обладает высокой корреляцией результатов между отдельными моноплексными системами в ее составе и мультиплексом в сборе [20]. Результаты, полученные с помощью данной тест-системы, также хорошо коррелируют с результатами коммерческих ИФА-тест-систем (табл. 2). В соответствии с существующими нормативными положениями FDA (Food and Drug Administration, США) и EMA (European Medicines Agencies, ЕС) валидированный анализ для количественного определения антител должен характеризоваться коэффициентом вариации получаемых результатов  $\leq 20\%$  [120]. Исходя из этого, можно заключить, что точность результатов, полученных с помощью МИА на основе xMAP-технологии, высока. Еще одной важной характеристикой серодиагностической тест-системы является нижний предел чувствительности (LOD), и для каждого антигена в составе мультиплексной системы он индивидуален. Описываемая мультиплексная тест-система продемонстрировала достаточное для скрининговых целей значение LOD (табл. 2).

Другая тест-система для определения антител к тем же 5 антигенам была предложена голландскими исследователями [121]. На небольшой выборке образцов сывороток они оценивали, отвечает ли эта система общепринятым требованиям серодиагностики. Мультиплекс продемонстрировал более низкий предел количественного определения (LLOQ), чем метод иммуноферментного анализа: например, LLOQ для коклюшного токсина был равен 0,00078 ФЕ/мл в мультиплексной тест-системе и 2 ЕА/мл — при ИФА, а для дифтерийного токсина — 0,00006 МЕ/мл и 0,01 МЕ/мл соответственно [121]. При этом коэффициент

Таблица 1. Программы серологического мониторинга

Источник	Национальная система / программа	Страна	Инфекция	Проблема/цель	Период исследования, гг.	Метод	Число участников
[91]	National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Disease (NESVPD)	Япония	Коклюш	В 2013 г. была обнаружена высокая распространенность антител к токсину возбудителя коклюша среди взрослых японцев.	2013–2014	ИФА-тест собственной разработки	252
[92]	Well-Child-Care Program of Ambulatory Healthcare Services	ОАЭ	Грипп А и В	От гриппа прививаются группы риска. Обосновать необходимость вакцинации от гриппа А и В всех детей на национальном уровне.	2014–2015	Коммерческий ИФА	294
[93]			Корь, паротит, краснуха, коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, ветряная оспа, Hib-инфекция	Определить среди детей ОАЭ к 9 вакциноуправляемым инфекциям, включенным в календарь прививок.			227
[94]	Самостоятельное серологическое исследование	Израиль	Гепатит А	Установить уровни серопревалентности IgG среди населения Израиля до и после введения вакцинации от гепатита А в национальный календарь прививок для грудных детей.	1997–1998 и 2011	Коммерческий ИФА	1 883 — до начала вакцинации; 2 027 — через 12 лет после вакцинации
[95]	DRC Demographic and Health Survey (DHS)	Конго	Краснуха	Вакцинация от краснухи не предусмотрена в национальном календаре Конго. Необходимо изучить бремя инфекции.	2013–2014	Коммерческий ИФА	7 195
[96]	Healthy Life In an Urban Setting (HELIUS)	Нидерланды	Папиллома-вирусная инфекция	Определить, различаются ли достоверно уровни содержания антител к типам (штаммам) вируса «высокого риска» среди мужчин и женщин разных этнических групп.	2011–2014	In-house МИА	4 637
[97]	The European Sero-Epidemiology Network (ESEN).	Италия	Коклюш	На фоне повышения инцидентности коклюша в странах с высоким охватом прививками населения определить серопревалентность коклюша во взрослых возрастных группах.	1996–1997 и 2012–2013	ИФА, стандартизованный ESEN	637 — в 2012–2013 гг.; 1 037 — в 1996–1997 гг.
[98]	The National Measles Case Based Surveillance System	Эфиопия	Краснуха	Изучить серопревалентность краснухи на данной территории с целью принятия решений по дополнению календаря антикраснушной вакциной.	2009–2015	Коммерческий ИФА	17 066
[99]	Самостоятельное серологическое исследование	Никарагуа	Гепатит А	2-кратная вакцинация от гепатита А эффективно защищает от этого заболевания, но в эндемичных районах это дорого. Оценить эффективность однократной вакцинации.	2003–2012	Коммерческий ИФА	130
[100]	Самостоятельное серологическое исследование	Камбоджа	Столбняк	Национальное серологическое исследование иммунитета к столбняку среди женщин Камбоджи 15–39 лет.	2012	In-house ИФА и МИА	2 150
[101]	PIENTER 2	Нидерланды	Дифтерия	Оценка национальной программы иммунизации по дифтерии в сравнении с аналогичным исследованием, проведенным 11 лет назад.	2006–2007	In-house МИА	6 383 — после вакцинации; 1 518 — без вакцинации
[102]	Самостоятельное серологическое исследование под эгидой китайского CDC	Китай	Коклюш, дифтерия	Определение уровня гуморального иммунитета против дифтерии и коклюша в Пекине.	2012	Коммерческий ИФА	2 147
[103]	Самостоятельное серологическое исследование под эгидой китайского CDC	Китай	Гепатит В	Определение уровня гуморального иммунитета против гепатита В в одной из провинций Китая для оценки результатов введения вакцинации в сравнении с результатами 12-летней давности.	2012	Коммерческий ИФА	13 207
[104]	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I и III)	США	Ветряная оспа	Определение уровня серопревалентности вируса ветряной оспы среди американской популяции в 1999–2004 гг.	1999–2004	ИФА (протокол CDC)	16 683

корреляции между результатами, полученными обоими методами, оказался достаточно высоким (табл. 3).

Специфичность каждого моноплекса в составе таких тест-систем чаще всего проверяется в экспериментах с гомологичным и гетерологичным ингибированием [116, 119–121]. Так, сыворотку с заведомо известным высоким содержанием антител IgG ко всем исследуемым инфекциям аликвотируют на соответствующее количеству антигенов число аликвот, каждую из которых инкубируют с одним из антигенов. После преинкубации к сывороткам добавляют

суспензию микросфер со всеми исследуемыми антигенами. Полученные данные при сравнении их с результатами контроля, в котором отсутствовала стадия преинкубации с антигенами, позволяют делать выводы о специфичности каждого моноплекса в составе мультиплексной системы. Считается, что приемлемые пределы чувствительности (гомологичного ингибирования) — 80–120 % [120]. Специфичность тест-системы, созданной голландскими исследователями [121], оказалась очень высокой (табл. 2). Ее хорошие диагностические характеристики сочетаются

Рандомизация	Результат
Три возрастных группы: 4–7 лет, 10–14 лет и 35 лет — по 84 человека из 6 префектур. Учитывались пол, возраст, место жительства и дата сбора материала.	Высокая серопревалентность антител к токсину коклюша обусловлена не вакцинацией, а заболеванием коклюшем во взрослом возрасте.
Возраст: 4,1 года (медиана), 1,9–12,5 лет (разброс). Участники — дети, не привитые от гриппа, без острых и хронических заболеваний и регулярных медицинских манипуляций.	Серонегативные по гриппу А — 77 %, по гриппу В — 59 %. Большинство детей восприимчивы к гриппу, что говорит в пользу рутинной вакцинации этой возрастной группы.
Возраст: 1,9–5,9 года (разброс). Участники — дети, привитые в соответствии с национальным календарем прививок, без острых и хронических заболеваний и регулярных медицинских манипуляций.	Среди 30–60 % детей отмечен низкий уровень содержания в сыворотке антител к возбудителям коклюша, ветряной оспы и паротита. Необходима корректировка национальной программы иммунизации для улучшения этих показателей.
Сыворотки, полученные в банке, собирались от людей всех регионов Израиля. Учитывались пол, возраст (0–1,5; 1,6–4; 5–13; 14–19; 20–24; 25–34; 35–44; 45–54; 55–64; 65+ лет), место жительства, дата сдачи крови и популяционная группа (евреи или арабы).	Приведенные к возрасту уровни HAV-антител достоверно увеличились с 47 до 67 % и с 83 до 88 % среди еврейского и арабского населения соответственно. Снижение заболеваемости гепатитом А в стране является следствием введения и широкого охвата населения прививками от этой инфекции.
В исследовании принимали участие дети в возрасте 0,5–4,9 года. Стратификация по возрасту, полу, количеству детей в семье, возрасту и образованию матери, месту проживания. Также учитывались данные о вакцинации.	33 % детей были позитивны по IgG к вирусу краснухи.
Случайным образом выбранные в исследование 4 637 мужчин и женщин в возрасте 18–44 лет — невакцинированные от ВПЧ жители Амстердама, стратифицированные по этнической принадлежности (голландцы, суринамцы, ганцы, марокканцы и турки). Выбирали до 20 участников в год жизни в возрасте от 18 до 44 лет (= 27 лет жизни) каждого пола и этнической группы.	Серопревалентность штаммов ВПЧ «высокого риска» была достоверно различной для женщин разных этнических групп, чего не наблюдали для мужчин.
Результаты исследования 637 образцов сывороток от людей возрастных групп 20–29, 30–39 и 60+ лет, отобранные в 2012–2013 гг., сравнивали с результатами исследования 1 037 образцов сывороток, отобранными в 1996–1997 гг.	Возбудитель коклюша циркулирует среди взрослого населения Италии с достоверно более высокой интенсивностью, что требует введения дополнительных превентивных мер.
Образцы сывороток были получены от пациентов с подозрением на корь и серологически негативных по этому заболеванию. Рандомизация проводилась по полу, возрасту (группы < 1 года, 1–4, 5–9, 10–14, > 14 лет) и по региону проживания.	Краснуха высокоэндемична для Эфиопии особенно среди детей до 10 лет. Для принятия решения о введении рутинной вакцинации от краснухи необходимо ввести программу Rubella Surveillance System.
В исследовании принимали участие дети в возрасте 1,7–17 лет. Обследовались в динамике в течение 7,5 года после однократной вакцинации от гепатита А. Учитывались демографические и социальноэкономические факторы.	Введение детям из высокоэндемичных по гепатиту А районов одной дозы HAV-вакцины является достаточным для активации иммунной памяти и может обеспечить долгосрочную защиту.
Участвовали женщины в возрасте 15–39 лет, стратифицированные на группы с шагом в 5 лет. Также было проведено разделение страны на 5 территорий. Случайным образом были отобраны жительницы выделенных 611 кластеров этих территорий.	Уровень серопревалентности столбняка составил 88 % в указанной группе.
Внутри каждого из 5 регионов страны были случайным образом отобраны 8 муниципалитетов пропорционально их размеру. Случайным образом были отобраны и стратифицированы по возрасту 380–500 человек в каждом из 40 муниципалитетов. Возрастные группы: 0, 1–4, 5–9, 10–14, ..., 75–79 лет.	Несмотря на высокий охват прививками от дифтерии в целом по стране риск распространения дифтерии в некоторых географических кластерах, где жители отказываются от вакцинации по религиозным мотивам, остается высоким.
Возраст участников: от 3 мес. до 74 лет. Стратификация по полу, месту жительства (местные, приезжие), возрасту (0–1, > 40 лет и для возраста 1–40 лет — группы с шагом в 5 лет). Учитывалось наличие вакцинации.	Установлено, что у 50–70 % взрослого населения Пекина отсутствовали защитные антитела против дифтерии, и во всех возрастных группах отмечен уровень иммунитета к коклюшу менее 25 %, что указывает на потенциальный риск распространения этих заболеваний.
Возраст участников: от 1 до 14 лет (< 5, 5–9 и 10–14 лет). Первый этап стратификации выполнен по признаку экономического развития: по 10 округов из бедных, средних и богатых регионов. На втором и третьем этапе с учетом городского и сельского проживания из 534 подрегионов и районов случайным образом выбрали 60 деревень и городских населенных пунктов.	Превалентность HBsAg и anti-HBc были 0,8 и 2,6 % соответственно, а в группе < 5 лет — 0,5 %. Установлено существенное снижение числа детей, позитивных по HBsAg, за 20 лет вакцинации.
Возраст: 6–49 лет. Стратификация по возрасту, полу, показателю бедности, семейному положению и месту рождения.	Серопревалентность вируса ветряной оспы среди детей повышается с возрастом и является равномерно высокой среди взрослого населения США в 1999–2004 гг.

с быстротой постановки реакции, большой пропускной способностью теста и потребностью в малых количествах образца и антигенов для проведения анализа.

Возбудители вакциноуправляемых инфекций — *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani* и *Haemophilus influenzae* типа b — стали объектами для создания триплексной тест-системы исследователями из США [122]. Она включает три антигена: столбнячный и дифтерийный токсиды, капсульный полисахарид *H. influenzae*, конъюгированный с сывороточным альбумином человека

(HbO-HA). Тест-система была создана для оценки иммуногенности комбинированных вакцин. С помощью нее удалось определить, что 92,6 % образцов сывороток в выборке содержат протективное количество антител IgG к столбнячному токсиду ( $\geq 0,1$  МЕ/мл), 80,2 % — к дифтерийному токсиду ( $\geq 0,1$  МЕ/мл) и 39 % — к капсульному полисахариду *H. influenzae*. Референтным методом, с которым сравнивали эффективность мультиплексной системы, являлся ИФА, и был показан высокий уровень корреляции между результатами, полученными двумя методами (табл. 2).

Кроме того, исследователи отметили высокое соответствие результатов, полученных обоими методами, при тестировании сывороток до и после вакцинации [123].

Отдельного внимания заслуживают работы по созданию мультиплексных тест-систем для определения антител к *Streptococcus pneumoniae* (табл. 2). Такие системы, как правило, содержат большой набор антигенов — от 9 [117] до 23 серотипов капсульного полисахарида [119]. Сложность составления панелей из пневмококковых полисахаридов заключается, во-первых, в модификации технологии «пришивки» полисахаридных молекул к поверхности полистироловых микросфер: добавляется промежуточное звено — поли-L-лизин, связывающий компонент между микросферами и антигеном. Во-вторых, появляется необходимость исключать антитела к растворимым полисахаридам клеточной стенки пневмококка (некапсульной природы) и полисахариду С, свойственному некапсульным штаммам *S. pneumoniae*, которые не обеспечивают иммунитет к этому патогену. Поэтому в состав раствора

для предварительного разведения сывороток включают абсорбенты — препараты растворимых полисахаридов клеточной стенки, в том числе полисахарид С и полисахарид серотипа 22F [117, 122]. Такие же приемы применяют и в референтных ИФА-методиках, что позволяет повысить специфичность тест-системы и узнать ее истинную чувствительность.

Разработанная британскими учеными мультиплексная тест-система для количественного определения в сыворотке крови антител IgG к 9 серотипам полисахарида *S. pneumoniae* была валидирована на стандартной контрольной сыворотке 89-SF [117]. После этого ее проверили на выборке образцов сывороток крови людей, не прошедших и прошедших вакцинацию различными вакцинами против *S. pneumoniae*, в сравнении с ИФА. Тест-система отличалась отсутствием взаимного влияния моноплексных систем в ее составе, достаточно высокой специфичностью и чувствительностью, отвечающей требованиям FDA и EMA: коэффициент вариации не превышал 20 %

Таблица 2. Аналитические характеристики мультиплексных тест-систем, разрабатываемых в рамках серологических исследований

Источник	Страна	Технология	Патогены	Количество определяемых антигенов	Объем выборки образцов сывороток крови, п	Воспроизводимость	Нижний предел чувствительности	Корреляция с результатами ИФА, R <sup>2</sup>
[116]	Нидерланды	xMAP Luminex	Вирусы кори, паротита, краснухи и ветряной оспы	4: нативные очищенные антигены	70	CV* в пределах одной постановки — 5–14 % CV между постановками — 12–16 %	0,00024 — для вируса кори, 0,053 — для вируса паротита, 0,00129 — для вируса краснухи и 0,00024 — для вируса ветряной оспы	0,953–0,983
[20]	Бельгия	xMAP Luminex	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Clostridium tetani</i>	5: дифтерийный, столбнячный и коклюшный токсины, филаментозный гемагглютинин и пертактин	670	CV* в пределах одной постановки — 0,44–2,47 % CV между постановками — 2,11–2,67 %	0,00031 — для DT*, 0,00035 — для TT*, 0,012 — для PT*, 0,032 — для FNA*, 0,2 — для Prn* (для всех — мЕА/мл)	0,89–0,98
[122]	США	xMAP Luminex	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14 серотипов полисахаридов <i>S. pneumoniae</i> : 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 12F, 14, 18C, 19F, и 23F	50	Не опубликована	Не опубликован	0,85–0,95
[121]	Нидерланды	xMAP Luminex	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Clostridium tetani</i>	5: дифтерийный, столбнячный и коклюшный токсины, филаментозный гемагглютинин, и пертактин	28–70	CV* в пределах одной постановки — 7–9 % CV между постановками — 10–13 %	0,00002 — для DT*, 0,00001 — для TT*, 0,26 — для PT*, 0,10 — для FNA*, 0,22 — для Prn* (для всех — мЕА/мл)	0,948–0,984
[119]	США	xMAP Luminex	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23 серотипа полисахаридов <i>S. pneumoniae</i> : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и 33F	Стандарт сыворотки крови человека 89S-2	Неизвестно	Неизвестно	0,90 для серотипов 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 16C, 19F и 23F
[124]	Нидерланды	BioPlex 100 (Bio-Rad)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13 серотипов полисахаридов <i>S. pneumoniae</i> : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	188	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
[117]	Британия	BioPlex (Bio-Rad)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9 серотипов полисахаридов <i>S. pneumoniae</i> : 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	120	CV* в пределах одной постановки — 5,2–8,34 % CV между постановками — 12,1–19,2 %	32,3–109,7 пг/мл	0,91–0,96
[123]	США	xMAP Luminex	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> тип b	3: дифтерийный токсиды, капсульный полисахарид <i>Haemophilus influenzae</i> , конъюгированный с сывороточным альбумином человека (HbO-HA)	81	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно

Примечание. CV — коэффициент вариации, DT — дифтерийный токсин, TT — столбнячный токсин, PT — коклюшный токсин, FNA — филаментозный гемагглютинин, Prn — пертактин.

(табл. 2). Кроме того, была показана стабильность мультиплексной тест-системы после 12 мес. хранения при +4 °С, при этом снижение интенсивности флуоресценции составило всего 10–19 %. Результаты, полученные двумя методами, коррелировали между собой, поэтому потенциально мультиплексная тест-система может заменить ИФА в качестве метода для мониторинга популяционного иммунитета к *S. pneumoniae* в силу быстроты выполнения анализа и одновременной детекции антител ко всем антигенам — компонентам вакцины.

Более широкая панель для определения антител IgG к пневмококковым полисахаридам была разработана командой исследователей из Нидерландов, в основе их тест-системы — 13 серотипов полисахаридов [124]. Тест-систему разработали для оценки гуморального иммунного ответа на 7-валентную вакцину (PCV-7) при исследовании образцов сывороток крови, полученных до вакцинации и 11 мес. спустя у младенцев в возрасте 2, 3 и 4 мес. В панель были включены также и невакцинные серотипы полисахаридов, что позволило выявить увеличение концентрации антител IgG к полисахариду серотипа 6А, не входящему в состав вакцины PCV-7, в образцах сывороток крови после вакцинации благодаря кросс-реактивности с серотипом 6В. Средние геометрические концентрации антител, определенные мультиплексным иммунным анализом, оказались несколько выше таковых, определенных методом ИФА. Однако коэффициент корреляции между этими двумя методиками высок (табл. 2). Различия в результатах ИФА и МИА позволили исследователям предположить, что утвержденная наименьшая протективная концентрация IgG к пневмококковым полисахаридам (0,35 мкг/мл) должна быть пересмотрена для использования в МИА и, возможно, следует рассматривать ее для каждого серотипа отдельно [124]. Похожее исследование было проведено несколькими годами ранее в США (табл. 2) [122]. В панель антигенов включили 14 серотипов пневмококковых полисахаридов, а оценку параметров созданного мультиплекса проводили на выборке образцов сывороток крови, полученных от людей до и после вакцинации. В экспериментах с гетерологичным и гомологичным ингибированием тест-система показала высокий уровень специфичности по каждому из антигенов за исключением двух близкородственных серотипов полисахаридов — 9N и 9V. Однако для некоторых серотипов гетерологичное ингибирование достигало 50 %. Явления кросс-реактивности не удалось избежать предварительным инкубированием образцов сывороток с пневмококковым полисахаридом С, но дополнительная преадсорбция с полисахаридом серотипа 22F значительно снизила уровень гетерологичного ингибирования. Результаты, полученные методами ИФА и МИА, в данном исследовании хорошо согласуются.

Уникальность другой тест-системы для серодиагностики антител IgG к полисахаридам *S. pneumoniae* заключается в том, что она способна детектировать иммуноглобулины одновременно к 23 серотипам полисахаридов (табл. 2) [119]. Кроме того, помимо микросфер с серотипами полисахаридов она включает внутренний контроль — микросферы с полисахаридами клеточной стенки *S. pneumoniae* и второй контроль — микросферы с полисахаридом серотипа PnPS25, который не входит в состав ни одной вакцины против пневмококковой инфекции и позволяет оценивать воспроизводимость результатов (это особенно актуально в пре- и поствакцинных серологических исследованиях). Все параметры этой тест-системы проверялись на контрольной стандартной антипневмо-

кокковой сыворотке 89S-2 (FDA), которая содержит IgG к пневмококковым антигенам и была получена из сывороток крови людей, вакцинированных 23-валентной вакциной против *S. pneumoniae*. Результаты, полученные с помощью МИА, хорошо коррелируют с результатами, полученными методом ИФА, а гомологичное ингибирование характерно для всех антигенов за исключением 2, 3, 4 и 5 серотипов пневмококкового полисахарида, в случае которых не наблюдали ни гомологичное, ни гетерологичное ингибирование антигенами [119].

Для вирусных инфекций, таких как корь, паротит, краснуха и ветряная оспа, которые входят в календарь прививок большинства стран ВОЗ, также разрабатывают мультиплексные тест-системы. В исследовании [116] использовали нативные очищенные препараты вирусов для пришивки к магнитным микросферам (табл. 2). Систему тестировали на 70 образцах сывороток крови людей, получавших и не получавших вакцины от исследуемых инфекций. По результатам тестирования системы на основе xMAP-технологии исследователи заключили, что она обладает высокими специфичностью и точностью. Кроме того, для детекции антител IgG к каждому вирусу в составе мультиплексной системы был найден нижний предел LLOQ в сравнении с ИФА (табл. 3), который показал, что мультиплексная тест-система характеризуется более высокой чувствительностью для всех 4 вирусов.

Именно мультиплексные тест-системы в силу их высоких диагностических характеристик и экономичности должны использоваться в широкомасштабных серологических исследованиях.

### Перспективные методы контроля иммунологической памяти

Несмотря на широкое практическое внедрение иммунологических методов и их высокую ценность для проведения серологического мониторинга, все больше исследований говорят об их недостаточности и необходимости разработки новых подходов [125]. Ограничения существующих методов сводятся к невозможности оценки клеточного звена иммунитета и определения маркера строго в определенных популяциях клеток, а также небольшому количеству одновременно выявляемых маркеров. Новые подходы должны учитывать фундаментальные свойства иммунологической памяти и молекулярные особенности патогенов. В конечном счете, появление новых методов может определить открытие совершенно новых свойств иммунной системы и переосмысление уже известных фактов. Определение специфических антител — основной метод оценки иммунологической памяти к какой-либо инфекции, и этот подход описан в предшествующих разделах статьи. Здесь же мы хотим поговорить об ограничениях этого подхода и проанализировать использованием новых методов в эпидемиологических исследованиях.

**Таблица 3.** Корреляция результатов исследования, полученных с помощью методов МИА и ИФА (Smits et al., [116])

Вирус	МИА LLOQ, мМЕ/мл	ИФА LLOQ, мМЕ/мл
Корь	0,72	20
Краснуха	3,86	3 000
Ветряная оспа	0,71	660
Паротит	160	4 000

Иммунологическая память как параметр адаптивного иммунитета проявляет динамические свойства. Она изменяется в процессе онтогенеза человека и под влиянием перенесенных им инфекционных заболеваний, вакцинации, особенностей собственной микробиоты и образа жизни [125–128]. Прежде всего, в течение жизни изменяется соотношение нативных клеток к клеткам памяти в пользу последних, что ведет к ухудшению качественных характеристик иммунологической памяти в старости [129–131]. Если в младенчестве разнообразие рецепторов адаптивного иммунитета у отдельных людей обладает некоторым сходством, то к старости различия становятся существенными, отражая иммунологическую летопись прожитой жизни человека [127, 128]. У здоровых людей различаются состав клеточных популяций, профили цитокинов и иммуноглобулинов [125]. Факторами влияния являются генетическое своеобразие человека, его возраст, пол, состав микробиоты его кишечника, вакцинация, образ жизни, особенности окружающей среды, времена года и циркадные ритмы, но, к сожалению, мало что известно о действии этих факторов на качественные характеристики иммунитета. Ведется активный поиск маркеров, позволяющих связать качественно-количественные особенности иммунитета отдельных людей с наличием заболевания или вероятностью его развития в будущем [125].

В статье, описывающей перспективы создания всемирного банка сывороток [21], предлагается делить все требующие мониторинга патогены на 4 группы. Первая группа содержит хорошо иммунизирующие, антигенно-стабильные патогены (корь, краснуха и оспа). Вторая группа содержит хорошо иммунизирующие, но антигенно-изменчивые патогены (грипп, инвазивные бактериальные инфекции и лихорадка денге). Третья группа включает инфекции, для которых антитела не считаются протективными, такие как туберкулез, у которого иммунный ответ на уровне антител варьирует в зависимости от стадии инфекции; малярия, при которой заражение эритроцитов ведет к появлению нескольких вариантов антител; ВИЧ. Четвертая и самая обширная группа включает инфекции, которые не приводят к появлению достоверно устойчивого количества антител или для которых присутствие специфических антител в организме не связано с защитой от инфекций в дальнейшем. К ним относятся разнообразные кишечные инфекции и вирус папилломы человека.

Для первой группы инфекций формируемый гуморальный иммунитет является протективным, его наличие, определенное серологическими методами, является однозначным маркером перенесенной инфекции (или вакцинации). Для второй группы наличие антител может служить, с некоторыми оговорками, маркером защиты от инфекций, а также может использоваться для разработки вакцин и моделирования пандемий. Для обеих групп разработанные на сегодняшний день серологические методы являются практически исчерпывающими для определения напряженности иммунитета на популяционном уровне. Сложностью является определение причины возникновения иммунитета: вследствие перенесенного заболевания или же вакцинации [21, 132]. Так, для гепатита В по наличию антител анти-НВsAg и анти-НВcore можно говорить о перенесенном заболевании, а при наличии только первых в отсутствие вторых — о вакцинации [133], но для других инфекций возможно введение в профилактические вакцины специальных иммунологических меток [134]. Для рекомбинантной вакцины против туберкулеза «ГамТБвак», разрабатываемой авторами настоящего обзора, возможно

использование ответа на декстран-связывающий домен, участвующий в депонировании на декстрановый адьювант, как маркер вакцинации [135].

В отношении третьей и четвертой групп инфекций можно сказать, что, хотя антитела не являются подтверждением наличия иммунитета против патогена, они указывают на текущую или перенесенную инфекцию. В этом случае серологические данные могут быть полезными для оценки охвата населения программами вакцинации, если вакцинация приводит к появлению долговременного гуморального иммунитета [21]. Между тем, компромисс в данном случае допускается только потому, что отсутствуют надежные маркеры протективности, которые свидетельствовали бы о наличии иммунологической защиты. Разработка таких маркеров была бы полезна не только для эпидемиологического мониторинга, но и для разработки новых высокоэффективных вакцин. Вакцины против легочной формы туберкулеза, малярии и ВИЧ до сих пор не разработаны в том числе потому, что надежные маркеры, указывающие на протективность, по-прежнему не найдены. Но как для третьей, так и для четвертой группы инфекций известны случаи иммунологически опосредованной устойчивости, а отсутствие протективного гуморального ответа в таких случаях объясняется значимой ролью клеточного иммунитета [21, 136].

Для определения клеточного иммунитета известен способ, который называется IGRA (Interferon Gamma Release Assay). Суть метода заключается в определении уровня продукции интерферона гамма (IFN $\gamma$ ) лимфоцитами цельной крови или PBMC-фракции (субпопуляции мононуклеарных клеток периферической крови) при воздействии антигенами патогена [137]. Определение содержания IFN $\gamma$  проводится методом ИФА. Этот подход широко используется для диагностики туберкулеза и других инфекций, вызываемых внутриклеточными патогенами (например, туляремии, лейшманиоза и цитомегаловируса) [138], но, как и в случае с антителами, его результат сводится к определению наличия инфекции, а не маркера устойчивости. Какие же методы могут подойти для разработки маркеров протективности для инфекций, устойчивость к которым определяется клеточными компонентами иммунитета?

Среди перспективных методов можно назвать точную цитометрию и ее модификацию, включающую сортировку клеток. Этот метод позволяет проводить анализ единичных клеток с использованием флуоресцентно меченных антител и маркеров клеточных компартментов с измерением до 30 параметров одновременно в сотнях тысяч и миллионах отдельных клеток [139]. Так можно получить глубокие знания о дифференциации и свойствах клеточных популяций на статистически достоверных выборках. В рутинном эпидемиологическом мониторинге метод может быть применим в случае, если маркеры протективности или восприимчивости потребуются искать в строго определенных популяциях клеток. Разработчикам таких маркеров необходимо максимально упрощать протокол исследования. Мешать внедрению таких методов будут также более высокие требования, предъявляемые к работе с живыми клетками. С использованием функции сортировки клеток на специальных модификациях цитометров возможно выделение популяций клеток, в которых определение маркеров протективности будет произведено другими методами. В этом случае отсортированные клетки могут быть заморожены и заложены в биобанк до проведения анализа.

Вторым перспективным методом является определение разнообразия клеточных рецепторов Т-лимфоцитов [128] и В-лимфоцитов, продуцирующих антитела, с использованием секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). Разнообразие рецепторов в определенных субпопуляциях клеток дает возможность глубокого изучения иммунологической памяти. Расшифровка информации о рецепторах может многое рассказать о том, чем человек болел и чем болеет сейчас, и даже предсказать, чем он заболеет в обозримом будущем. Фактически современные технологии позволяют определять, какие антитела продуцирует конкретный человек и против каких линейных эпитопов имеется клеточная память. К сожалению, пока нельзя определить специфичность всех рецепторов в совокупности. Требуется развитие биоинформатики и кибернетики, включающей машинное обучение и искусственный интеллект, а также проведение масштабных исследований, позволяющих оценить корреляцию фенотипа иммунной системы с разнообразием переменных локусов рецепторов адаптивного иммунитета. Недостатками применения NGS в эпидемиологическом мониторинге являются сложность пробоподготовки материала для исследования, высокая стоимость анализа и оборудования, потребность в высококвалифицированном персонале.

Результаты использования описанных новых методов могут оказаться неоценимыми для фундаментальной иммунологии. Вероятно, новые маркеры, обнаруженные этими методами, можно будет адаптировать для использования в более простых диагностических процедурах: мультиплексном иммунологическом анализе [140], IGRA-тесте, полимеразной цепной реакции, проточной цитометрии [139] или масс-спектрометрии [141].

### **Предложения по организации полноценной системы сероэпидемиологического мониторинга в России и ожидаемые экономические показатели**

Основываясь на мировом опыте и знаниях о перспективных методах изучения популяционного иммунитета, мы предлагаем меры по организации системы сероэпидемиологического мониторинга в России в соответствии с принципами, упомянутыми в начале нашей работы.

Мониторинг должен осуществляться под эгидой Министерства здравоохранения РФ, Роспотребнадзора или иного ведомства, способного обеспечить необходимый административный ресурс для взаимодействия с региональными ЛПУ в вопросах сбора образцов для исследований. Всего же организационная структура системы мониторинга должна включать четыре уровня.

1. *Сбор образцов.* Обеспечивается с привлечением региональных департаментов здравоохранения (которые являются заинтересованными потребителями эпидемиологической информации) и муниципальных ЛПУ на уровне поликлиник с учетом того, что необходим сбор образцов от условно здорового населения. На данном уровне формируются группы для исследований, проводится анкетирование участников, отбираются образцы крови, производится их первичная обработка (отделение сыворотки) и транспортировка собранных образцов с сопутствующей документацией в централизованный биобанк.

2. *Регистрация, паспортизация и архивирование собранных образцов* в специализированном централизованном биобанке, имеющем статус национального банка сывороток крови в соответствии с определением [23]. Биобанк в создаваемой системе мониторинга имеет центральное

и интегрирующее значение [142], поскольку в силу своего устройства и назначения он способен: а) аккумулировать собранные образцы в необходимом значительном количестве, обеспечивать их аликвотирование и длительное хранение в стандартных условиях; б) вести автоматизированный учет образцов в виде базы данных, включающей информацию о дате и месте получения образца, анкетных данных донора, результатах исследований, что исключает ошибки при проведении тестов и анализе их результатов, повышает достоверность полученных данных, позволяет автоматически получать и обрабатывать статистику о встречаемости серологических маркеров инфекций.

3. *Лабораторная часть* для скрининга всех полученных образцов на наличие серологических маркеров методом ИФА в мультиплексном формате, что обеспечит определение десятков аналитов для каждого образца в ходе одного исследования и существенно сократит затраты, в том числе временные, на исследование. Лаборатории, задействованные в мониторинге, должны иметь технологическую и юридическую возможность работы с материалом (кровью), потенциально содержащим патогенные биологические агенты (ПБА) III–IV групп, а также проводить диагностику без наработки культур в отношении ПБА II группы [143, 144].

4. *Аналитический центр* для обработки полученных данных, прогнозирования тенденций, и предоставления в органы государственного здравоохранения исчерпывающей информации в виде отчетов, удобных для использования всеми заинтересованными органами и службами.

Что касается объема и структуры исследований, то в соответствии с зарубежным опытом для принятия управленческих решений в области коррекции национальных программ иммунопрофилактики, необходимо изучать наличие протективного уровня антител к инфекциям у 0,02–0,05 % населения страны [5, 20, 87, 88, 90]. Применительно к России это 30–75 тыс. условно здоровых человек. Участники исследования должны заполнять письменное информированное согласие и анкету — базовый эпидемиологический опросник (пол и возраст, социально-экономическое положение участника, административно-территориальная принадлежность, известный вакцинальный статус, наличие хронических инфекционных заболеваний, основные факторы риска в отношении инфекционных заболеваний). Мотивация участников исследования может определяться небольшим денежным вознаграждением и предоставлением пациенту достоверных данных о состоянии его иммунитета.

Вся обследуемая выборка должна позволять производить стратификацию в когорты численностью не менее 500 человек, формируемые по определенным эпидемиологическим признакам. Численность когорт в 500 и более человек позволяет достичь точности определения (доверительного интервала) доли людей, являющихся носителями изучаемого маркера, на уровне  $\pm 5\%$  в диапазоне популяционной встречаемости маркера 40–60 % и точности  $\pm 2,5\%$  — в диапазоне встречаемости маркера 90–100 % ( $p < 0,05$ ) [145], что достаточно для определения параметров популяционного иммунитета [88]. Основная стратификация должна происходить по возрасту. Исходя из данных о периодах вакцинации и возрастных изменениях в приобретенном иммунитете [146, 147], а также основываясь на зарубежном опыте [148], мы рекомендуем стратификацию по группам в соответствии с возрастными, определяемыми национальным календарем прививок [30] с уточнениями: дети в возрасте до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 15

и 18 мес., до 2 лет и далее с разницей в 1 год — до 11 лет, затем с разницей в 3 года — до 35 лет, далее — с разницей в 5 лет (всего не менее 35 возрастных групп численностью более 500 человек каждая). В связи с тем, что массовый отбор крови у детей до года сопровождается рядом технологических и этических трудностей, на пилотном этапе мониторинга допустимо стратифицировать детские возраста в соответствии с «декретированными» возрастными уже упоминавшийся статистической формы № 6 [28]: до 1 года, до 2 лет, далее с разницей в 1 год — до 18 лет. Такой подход (стратификация по возрасту с максимальной детализацией) будет полезен не только для определения реальной иммунизированной части населения, но и для изучения эффективности проводимых программ вакцинации в разных возрастах.

Важной является также стратификация по регионально-территориальному и социально-экономическому признакам. Мы предполагаем, что система здравоохранения России (по крайней мере, в части всеобщих программ вакцинации) действует с одинаковой эффективностью на всех граждан России вне зависимости от их территориального или имущественного статуса, но, во-первых, объективность этого предположения может быть подтверждена или опровергнута серологическим мониторингом, а во-вторых, не стоит забывать о том, что инфекции имеют разную эндемичность в зависимости от климатических зон и уровня экономического развития региона, что должно неизбежно отражаться на картине иммунитета населения. Достаточно адекватной для целей сероэпидемиологического мониторинга выглядит стратификация населения по регионам и социально-экономическим признакам, разработанная в ходе выполнения медико-социологического исследования «Обследование домашних хозяйств и здоровья населения России» (Russian Longitudinal Monitoring Survey, RLMS) в 1992–1998 гг. [149]. В исследовании вся территория России была разделена на 10 климатогеографических зон и 10 зон качества жизни. Для построения репрезентативной выборки с отбором территориальных участков ЛПУ и домохозяйств на них в рамках определенных зон целесообразно использовать методику, применявшуюся в исследовании ЭССЕ-РФ (2012–2014 гг.) [150] (она аналогична американской программе NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey [151]). Здесь мы не будем останавливаться на статистических деталях формирования выборки, отметим только, что, согласно приведенным источникам, методология построения репрезентативных для населения всей страны (даже такой большой и разнообразной, как Россия) является отработанной и готовой к применению.

Что касается спектра определяемых маркеров иммунитета, то мы рекомендуем уже на первых этапах мониторинга детектировать методом мультиплексного ИФА антитела ко всем вакциноуправляемым инфекциям, взяв за основу перечень из национального календаря прививок. Этот перечень содержит 23 инфекции. Отдельная методология должна быть разработана для гриппа из-за смены сезонных штаммов [152, 153] и туберкулеза, т. к. наличие общих антител IgG в крови не всегда служит показателем защищенности [135].

В идеале описанные поперечные исследования (cross-sectional studies [25]), т. е. получение одномоментного среза данных по популяционному иммунитету у населения страны, должны проводиться регулярно, с частотой один раз в 6–7 лет, поскольку именно за этот период организм современного человека приобретает основной иммунитет

к вакциноуправляемым инфекциям (и значительной части инфекций вообще) [31, 146, 154], т. е. происходит смена «иммунизированных поколений».

Какова будет стоимость предлагаемых мероприятий? По оценкам авторов настоящей работы, стоимость одного раунда общероссийского серологического мониторинга в пилотном варианте (10 регионов, 30 000 образцов, определение 30 видов антител) составит около 300 млн рублей, из них: 62 млн — сбор образцов, включая вознаграждение участников, стоимость расходных материалов и документальной работы, оплату рабочего времени задействованных врачей региональных ЛПУ; 23 млн — дооснащение региональных центров сбора образцов оборудованием для первичной пробоподготовки; 16 млн — логистические расходы; 99 млн — материалы для серодиагностики в мультиплексном формате; 100 млн — содержание лабораторно-аналитического центра (обслуживание биобанка и другого оборудования, зарплаты сотрудников, управленческие расходы). Будут ли оправданы эти расходы для государственного бюджета? Несомненно.

Экономический эффект от мониторинга наступит после дополнительной вакцинации людей из выявленных групп риска и будет выражаться в снижении ущерба от медицинских последствий заболеваний вакциноуправляемыми инфекциями. Методика оценки этого ущерба разработана специалистами ЦНИИ эпидемиологии [155, 156]. Так, согласно [34, 50], совместные медицинские потери от заболеваемости инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики (коклюш, корь, паротит, столбняк, краснуха, дифтерия, острый вирусный гепатит В, гепатит А, бруцеллез, туляремия, брюшной тиф, бешенство, некоторые геморрагические лихорадки, такие как клещевой энцефалит и желтая лихорадка) ежегодно составляют около 6 млрд руб. Этим потерю можно избежать при условии создания полноценного коллективного иммунитета к перечисленным инфекциям за счет дополнительной вакцинации людей из групп риска. В этом контексте затраты в 300 млн рублей на мониторинг не выглядят чрезмерными даже с учетом того, что он будет иметь смысл, только если за ним последуют затраты на дополнительную вакцинацию. Эмпирические оценки соотношения расходов на вакцинацию и полученного экономического эффекта от нее колеблются в диапазоне от 1 : 5,7 до 1 : 14,4 [157], т. е. вакцинация безусловно экономически оправдана.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усложнение современных календарей вакцинации, миграция и старение населения, отказ от вакцинации по различным соображениям ведут к необходимости внедрения в России отдельной системы мониторинга иммунологической памяти на популяционном уровне, позволяющей оценивать ландшафт защищенности от инфекций в современном обществе и выявлять восприимчивый к инфекциям контингент населения. Ее внедрение позволит уточнить истинные значения коллективного иммунитета в различных социальных группах и регионах, управлять календарем вакцинации, определять эффективность вакцин и программ вакцинации, а также даст возможность рассчитать объем требуемых вакцин, диагностических и лекарственных средств и усилий для обеспечения полной защиты населения в соответствии с [23].

Действующие в России методы изучения защиты населения от инфекций ни по отдельности, ни в совокупности не дают представления о реальном популяционном

иммунитете и не могут служить в качестве надежных прогностических инструментов: данные о прививаемости и заболеваемости нарушают принцип релевантности по отношению к общей группе населения, а проводимые серологические исследования слишком фрагментарны и локальны и противоречат принципам глобальности, непрерывности и однородности данных.

Новая система должна включать: сбор репрезентативной коллекции образцов крови граждан, создание биологических банков биоматериала (сыворотки, ДНК, РНК и

клеток); разработку скрининговых тест-систем, определяющих в образце качество иммунологической памяти; проведение исследований для определения популяционного иммунитета; моделирование эпидемиологических процессов с использованием данных об уровне популяционного иммунитета. Без разработки и внедрения подобной системы невозможна дальнейшая рациональная вакцинопрофилактика и обеспечение требуемого уровня биологической безопасности, гарантируемой гражданам России Конституцией.

## Литература

1. Sheerin D, Openshaw PJ, Pollard AJ. Issues in vaccinology: Present challenges and future directions. *Eur J Immunol*. 2017 Sep 1. DOI: 10.1002/eji.201746942.
2. Всемирная организация здравоохранения [Интернет]. Женева, Швейцария: с2017– [процитировано: сентябрь 2017 г.] 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень ВОЗ за 2015 год. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index1.html>
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2016*. 21th ed. France: World Health Organisation; 2016. Доступно по ссылке: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>
4. who.int [Интернет]. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; с2017– [процитировано: сентябрь 2017 г.]. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/ru/>
5. van der Klis FR, Mollema L, Berbers GA, de Melker HE, Coutinho RA. Second national serum bank for population-based seroprevalence studies in the Netherlands. *Neth J Med*. 2009; Jul-Aug; 67 (7): 301–8.
6. De Melker HE, Conyn-Van Spaendonck MAE. Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programmes: a population-based approach. *Epidemiol Infect*. 1998; 121 (3): 637–43. DOI: 10.1017/S0950268898001587.
7. Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, Barone A, Battisti L, Bezzio S et al. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. *Biomed Res Int*. 2014; 707691. DOI: 10.1155/2014/707691.
8. Xu GJ, Kula T, Xu Q, Li MZ, Vernon SD, Ndung'u T et al. Viral immunology. Comprehensive serological profiling of human populations using a synthetic human virome. *Science*. 2015 Jun 5; 348 (6239): aaa0698. DOI: 10.1126/science.aaa0698.
9. Wolfe RM. Update on adult immunizations. *J Am Board Fam Med*. 2012 Jul-Aug; 25(4): 496–510. DOI: 10.3122/jabfm.2012.04.100274.
10. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": A rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr1; 52 (7): 911–6. DOI: 10.1093/cid/cir007.
11. Martin V, Bryan Wu YC, Kipling D, Dunn-Walters D. Ageing of the B-cell repertoire. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Sep 5; 370 (1676). pii: 20140237. DOI: 10.1098/rstb.2014.0237.
12. Chao DL, Dimitrov DT. Seasonality and the effectiveness of mass vaccination. *Math Biosci Eng*. 2016 Apr 1; 13 (2): 249–59. DOI: 10.3934/mbe.2015001.
13. Wilso SE, Deeks SL, Hatcher TF, Crowcroft NS. The role of seroepidemiology in the comprehensive surveillance of vaccine-preventable diseases. *CMAJ*. 2012 Jan 10; 184 (1): E70–6. DOI: 10.1503/cmaj.110506.
14. Коток А. Беспощадная иммунизация. М.: Изд-во «Гомеопатическая Медицина»; 2004. 448 с.
15. Михаил Гельфанд. В вопросе вакцинации государство должно вести себя как просвещенный диктатор. Сноб [Интернет]. 19 сентября 2017 г. Доступно по ссылке: [https://snob.ru/selected/entry/129150?utm\\_source=push&utm\\_medium=push\\_notification&utm\\_campaign=breaking&utm\\_content=article](https://snob.ru/selected/entry/129150?utm_source=push&utm_medium=push_notification&utm_campaign=breaking&utm_content=article)
16. Мац А. Н. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (6): 12–35.
17. Всемирная организация здравоохранения [Интернет]. Женева, Швейцария: с2017– [процитировано: сентябрь 2017 г.] Ложные идеи о вакцинации. Онлайн-вопросы и ответы. Март 2016 г. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/features/qa/84/ru/>
18. Bocquier A, Ward J, Raude J, Peretti-Watel P, Verger P. Socioeconomic differences in childhood vaccination in developed countries: a systematic review of quantitative studies. *Expert Rev Vaccines*. 2017. DOI: 10.1080/14760584.2017.1381020. Epub 2017 Sep 21.
19. Schoeppe J, Cheadle A, Melton M, Faubion T, Miller C, Matthys J et al. The Immunity Community: A Community Engagement Strategy for Reducing Vaccine Hesitancy. *Health Promot Pract*. 2017 Sep; 18 (5): 654–61. DOI: 10.1177/1524839917697303.
20. Caboré RN, Piérard D, Huygen K. A Belgian Sero-surveillance/Seroprevalence Study of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Using a Luminex xMAP Technology-Based Pentaplex. *Vaccines (Basel)*. 2016 May 10; 4 (2). pii: E16. DOI: 10.3390/vaccines4020016.
21. Metcalf CJ, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, Lessler J et al. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet*. 2016 Aug 13; 388 (10045): 728–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30164-7.
22. Giammanco A, Chiarini A, Stroffolini T, De Mattia D, Chiamonte M, Moschen ME, et al. Seroepidemiology of pertussis in Italy. *Rev Infect Dis*. 1991 Nov-Dec; 13 (6): 1216–20.
23. Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу (утв. Президентом РФ 1 ноября 2013 г. № Пр-2573).
24. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 15.12.2014 № 2561-р «Об утверждении концепции федеральной целевой программы "Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2015–2020 годы)"».
25. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Изд-во «Медиа-Сфера»; 1998. 346 с.
26. Покровский В. И., Брико Н. И. Эпидемиология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 368 с.
27. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 28 января 2014 г. № 52 «Об утверждении статистического инструментария для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения инфекционными и паразитарными болезнями и профилактическими прививками».
28. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 16 сентября 2016 г. № 518 «Об утверждении статистического инструментария для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за профилактическими прививками против инфекционных заболеваний».
29. Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (в ред. от 19 декабря 2016 г.).
30. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федера-

- ции от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям» (с изм. на 13 апреля 2017 г.).
31. Брико Н. И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. Лечащий врач [Интернет]. 2012; (10). Доступно по ссылке: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435557/>.
  32. Постановление Правительства РФ от 30 июня 2004 г. № 322 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (в ред. от 24 января 2017 г., с приложениями).
  33. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2367-08 «Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней». Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 4 июня 2008 г. № 34. Введены в действие с 1 сентября 2008 г.
  34. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. 220 с.
  35. Цвиркун О. В. Эпидемический процесс кори в различные периоды вакцинопрофилактики [диссертация]. М.: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 2014.
  36. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита». Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 июля 2011 г. № 108.
  37. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella and control of mumps; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1998 May 22; 47 (RR-8): 1–57.
  38. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013 Jun 14; 62 (RR-04): 1–34.
  39. World Health Organization. Europe launches plan for accelerated action to eliminate measles and rubella. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2013. Доступно по ссылке: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/news/news/2013/09/who-europe-launches-plan-for-accelerated-action-to-eliminate-measles-and-rubella>
  40. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 июня 1996 № 226/79 от «О введении профилактических прививок против гепатита В».
  41. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 июня 2001 г. № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показателям».
  42. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2013. 176 с.
  43. Демографический ежегодник России 2015. Стат. сб. М.: «Росстат». 2015. 263 с.
  44. Повестка совещания «Об итогах реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в 2007 году и ходе реализации в 2008 году» от 14 июля 2008 года. Протокол селекторного совещания у Руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главного государственного санитарного врача Российской Федерации Г. Г. Онищенко. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2008; 4 (41): 32–4.
  45. Онищенко Г. Г., Меркулов И. В., Петров Е. Ю., Желобов В. Е., Шевчук Н. А., Селедцова О. В. О ходе иммунизации населения в рамках национального календаря профилактических прививок. Протокол селекторного совещания у руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Протокол № 13 от 20.07.2010).
  46. Статистический учет и отчетность учреждений здравоохранения. М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2006. 81 с.
  47. Форма № 058/у. Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку. Утверждена Приказом Минздрава СССР от 04.10.1980 № 1030 (ред. от 31.12.2002) «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения».
  48. О правомочности действия приказа Минздрава СССР от 4 октября 1980 года № 1030 «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения». Письмо Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 30 ноября 2009 г. № 14-6/242888.
  49. Кишкун А. А., Арсенин С. Л. Основные направления реформирования лабораторной службы России. *Медицинский алфавит.* 2011; 4: 4–10.
  50. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016. 200 с.
  51. Rolfes MA, Foppa IM, Garg S, Flannery B, Brammer L, Singleton JA et al. Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Averted by Vaccination in the United States. *Centers for Disease Control and Prevention [Интернет]*. [обновлено 19 апреля 2017 г.] Доступно по ссылке: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm>
  52. Nakamura Y, Sugawara T, Kawanohara H, Ohkusa Y, Kamei M, Oishi K. Evaluation of estimated number of influenza patients from national sentinel surveillance using the national database of electronic medical claims. *Jpn J Infect Dis.* 2015; 68 (1): 27–9. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2014.092.
  53. Murakami Y, Hashimoto S, Kawado M, Ohta A, Taniguchi K, Sunagawa T, et al. Estimated number of patients with influenza A(H1N1)pdm09, or other viral types, from 2010 to 2014 in Japan. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0146520. DOI: 10.1371/journal.pone.0146520.
  54. Zaraket H, Saito R. Japanese Surveillance Systems and Treatment for Influenza. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2016; 8 (4): 311–28. DOI: 10.1007/s40506-016-0085-5.
  55. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций». Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 ноября 2013 г. № 63.
  56. Nyams K.C. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis.* 1995; 20 (4): 992–1000.
  57. Методические указания МУ 3.1.2792-10 «3.1. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В». Утверждены и введены в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко 20 декабря 2010 г.
  58. Всемирная организация здравоохранения [Интернет]. Женева, Швейцария: с2017– [протитировано: сентябрь 2017 г.] Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021. На пути к ликвидации вирусного гепатита. Доступно по ссылке: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250042/1/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf>
  59. Вязов С. О., Компаниец А. А., Ананьев В. А., Листовская Е. К., Дардик Ф. Г., Пирожкова З. П. Выявление HBsAg анти-HBs у здорового населения различных городов СССР. *Вопросы вирусологии.* 1985; 2: 231–3.
  60. Сомова А. В., Голосова Т. В., Марголина А. Н., Багрянцева С. Ю. Серодиагностика вирусных гепатитов С и В среди различных групп населения. *Вопросы вирусологии.* 1992; 4: 105–7.
  61. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парен-

- теральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ; 2003. 384 с.
62. Мануйлов В. А., Осипова Л. П., Нетесова И. Г., Чуб Е. В., Безуглова Л. В., Norder H. и др. Распространенность различных генотипов и субтипов HBs-антигена вируса гепатита В в группах коренного населения Сибири. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2015; 1: 28–35.
  63. Ray Kim W. Epidemiology of Hepatitis B in the United States. *Hepatology*. 2009; 49 (5): 28–34.
  64. Международная классификация болезней десятого пересмотра МКБ-10, 1989. Рекомендована к применению в РФ Инструкцией по использованию Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. десятого пересмотра (для пользующегося МКБ-10) (утв. Министерством здравоохранения РФ 25 мая 1998 г. № 2000/52-98).
  65. Руководство по кодированию причин смерти. М.: ЦНИИОИЗ; 2008. 74 с.
  66. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 117 «О реализации "Программы ликвидации кори в российской федерации к 2010 году"» (с приложениями).
  67. Петровский Б. В. Энциклопедический словарь медицинских терминов. М.: Изд-во «Советская Энциклопедия»; 1984. 1591 с.
  68. Методические указания МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)». Утверждены и введены в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко 15 июля 2011 г.
  69. Odland JO, Sergejeva IV, Ivaneev MD, Jensen IP, Stray-Pedersen B. Seropositivity of cytomegalovirus, parvovirus and rubella in pregnant women and recurrent aborters in Leningrad County, Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Nov; 80 (11): 1025–9.
  70. Григорьева Т. Д., Белопольская М. А., Вашукова С. С., Макарова Н. Г., Андреева Н. В. Особенности лабораторных исследований при диагностике краснухи у беременных. Журнал инфектологии, 2014; 6 (3): 44–50.
  71. Агафонов А. П., редактор. Эпидемический паротит. Современные представления о возбудителе, клиника, диагностика, профилактика. Новосибирск: Медико-биологический Союз; 2007. 82 с.
  72. Отрашевская Е. В., Красильников И. В., Игнатъев Г. М. Изучение спектра и уровня нейтрализующей генотип-специфической активности сывороток детей и подростков, иммунизированных российской паротитной вакциной. Вопросы вирусологии. 2010; 55 (6): 15–9.
  73. Контарова Е. О. Эффективность вакцинопрофилактики эпидемического паротита на ряде территорий Российской Федерации [диссертация]. М.: Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М. П. Чумакова; 2013.
  74. Мукомолов С. Л., Болсун Д. Д., Красняков В. К., Левакова И. А., Грибанов А. Ю., Синявская Е. А. и др. Частота антител к поверхностному и ядерному антигенам вируса гепатита В у населения Санкт-Петербурга в 2013 году. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014; 5: 43–9.
  75. Netesova IG, Swenson PD, Osipova LP, Gubina MA, Posukh OL, Netesov SV. Determination of HBsAg subtypes in Western Siberian part of Russia. *J Med Virol*. 2003; 71: 183–7.
  76. Мануйлов В. А., Нетесова И. Г., Осипова Л. П., Шустов А. В., Баяндин Р. Б., Кочнева Г. В. и др. Генетическая вариабельность изолятов вируса гепатита В у населения Шурышкарского района Ямало-Ненецкого Автономного Округа. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2005; 4: 30–3.
  77. Семененко Т. А., Зубкин М. Л., Ярош Л. В., Червинко В. И., Фролова Н. Ф., Суслов А. П. Скрытый гепатит В и мутантные формы вируса гепатита В у реципиентов почечного трансплантата с хроническими заболеваниями печени. Инфекционные болезни. 2016; 14 (3): 6–13. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-3-6-13.
  78. Centers for Disease Control Prevention (CDC) [Интернет]. Atlanta, GA: CDC [процитировано в сентябре 2017 г.]. Immunization Information Systems (IIS). Доступно по ссылке: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/iis/index.html>
  79. Derrough T, Olsson K, Gianfredi V, Simondon F, Heibel H, Danielsson N, et al. Immunisation Information Systems – useful tools for monitoring vaccination programmes in EU/EEA countries, 2016. *Euro Surveill*. 2017; 22 (17): 5–15. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.17.30519.
  80. World Health Organisation. European Vaccine Action Plan 2015–2020. Geneva, Switzerland: WHO [процитировано в сентябре 2017 г.]. Доступно по ссылке: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/255679/WHO\\_EVAP\\_UK\\_v30\\_WEBX.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/255679/WHO_EVAP_UK_v30_WEBX.pdf?ua=1)
  81. Karimi-Busheri F editor. Biobanking in the 21st Century. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 864. Springer; 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-20579-3.
  82. Van den Hof S, de Melker HE, Berbers GA, der Kraak PH, Spaendonck MA. Antibodies to Haemophilus influenzae serotype b in the Netherlands a few years after the introduction of routine vaccination. *Clin Infect Dis*. 2001 Jan; 32 (1): 2–8. DOI: 10.1086/317538.
  83. de Melker HE, van den Hof S, Berbers GA, Conyn-van Spaendonck MA. Evaluation of the national immunisation programme in the Netherlands: immunity to diphtheria, tetanus, poliomyelitis, measles, mumps, rubella and Haemophilus influenzae type b. *Vaccine*. 2003 Jan 30; 21 (7–8): 716–20.
  84. Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MA, Dorigo-Zetsma JW. Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking. *Infectieziekten Bull*. 1999; 10: 182–4.
  85. Termorshuizen F, Dorigo-Zetsma JW, de Melker HE, van den Hof S, Conyn-van Spaendonck MA. The prevalence of antibodies to hepatitis A virus and its determinants in The Netherlands: a population-based survey. *Epidemiol Infect*. 2000 Jun; 124 (3): 459–66.
  86. Kortbeek LM, de Melker HE, Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MA. Population-based Toxoplasma seroprevalence study in The Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2004 Oct; 132 (5): 839–45.
  87. Mollema L, de Melker HE, Hahné SJM, van Weert JWM, Berbers GAM, van der Klis FRM. PIENTER 2-project: second research project on the protection against infectious diseases offered by the national immunization programme in the Netherlands. RIVM report 230421001/2009. Bilthoven, the Netherlands: RIVM; 2009.
  88. Theeten H, Hutse V, Hens N, Yavuz Y, Hoppenbrouwers K, Beutels P, et al. Are we hitting immunity targets? The 2006 age-specific seroprevalence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus in Belgium. *Epidemiol Infect*. 2011 Apr; 139 (4): 494–504. DOI: 10.1017/S0950268810001536.
  89. Huygen K, Rodeghiero C, Govaerts D, Leroux-Roels I, Melin P, Reynders M, et al. Bordetella pertussis seroprevalence in Belgian adults aged 20–39 years, 2012. *Epidemiol Infect*. 2014 Apr; 142 (4): 724–8. DOI: 10.1017/S0950268813002458.
  90. Poethko-Müller C., Mankertz A. Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e42867. DOI: 10.1371/journal.pone.0042867.
  91. Moriuchi T, Otsuka N, Hiramatsu Y, Shibayama K, Kamachi K. A high seroprevalence of antibodies to pertussis toxin among Japanese adults: Qualitative and quantitative analyses. *PLoS ONE*. 2017 12 (7): e0181181. DOI: 10.1371/journal.pone.0181181.
  92. Alsuwaidi AR, Al-Mekaini LA, Kamal SM, Narchi H, Souid AK. Seroprevalence of influenza A and B viruses among unvaccinated children in the United Arab Emirates: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2017 Aug 10; 10 (1): 379. DOI: 10.1186/s13104-017-2720-8.
  93. Al-Mekaini LA, Kamal SM, Al-Jabri O, Soliman M, Alshamsi H, Narchi H et al. Seroprevalence of vaccine-preventable diseases among young children in the United Arab Emirates. *Int J Infect Dis*. 2016 Sep; 50: 67–71. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.07.012.
  94. Bassal R, Weil M, Cohen D, Sofer D, Mendelsohn E, Shohat T. Seroprevalence of Hepatitis A Twelve Years After the

- Implementation of Toddlers' Vaccination: A Population-Based Study in Israel. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Oct; 36 (10): e248–e251. DOI: 10.1097/INF.0000000000001640.
95. Alfonso VH, Doshi RH, Mukadi P, Higgins SG, Hoff NA, Bwaka A et al. Prevalence of Rubella Antibodies Among Children in the Democratic Republic of the Congo. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Jul 19. DOI: 10.1097/INF.0000000000001703.
  96. Alberts CJ, Michel A, Bruisten S, Snijder MB, Prins M, Waterboer T et al. High-risk human papillomavirus seroprevalence in men and women of six different ethnicities in Amsterdam, the Netherlands: The HELIUS study. *Papillomavirus Res.* 2017 Jun; 3: 57–65. DOI: 10.1016/j.pvr.2017.01.003.
  97. Palazzo R, Carollo M, Fedele G, Rizzo C, Rota MC, Giammanco A et al. Evidence of increased circulation of *Bordetella pertussis* in the Italian adult population from seroprevalence data (2012–2013). *J Med Microbiol.* 2016 Apr 13; 65: 649–57. DOI: 10.1099/jmm.0.000264.
  98. Getahun M, Beyene B, Gallagher K, Ademe A, Teshome B, Tefera M et al. Epidemiology of rubella virus cases in the pre-vaccination era of Ethiopia, 2009–2015. *BMC Public Health.* 2016 Nov 18; 16 (1): 1168. DOI: 10.1186/s12889-016-3841-z.
  99. Mayorga O, Bühler S, Jaeger VK, Bally S, Hatz C, Frösner G et al. Single-Dose Hepatitis A Immunization: 7.5-Year Observational Pilot Study in Nicaraguan Children to Assess Protective Effectiveness and Humoral Immune Memory Response. *J Infect Dis.* 2016 Nov 15; 214 (10): 1498–1506. DOI: 10.1093/infdis/jiw411.
  100. Scobie HM, Mao B, Butth S, Wannemuehler KA, Sørensen C, Kannarath C et al. Tetanus Immunity among Women Aged 15 to 39 Years in Cambodia: a National Population-Based Serosurvey, 2012. *Clin Vaccine Immunol.* 2016 Jul 5; 23 (7): 546–54. DOI: 10.1128/CVI.00052-16.
  101. Swart EM, van Gageldonk PG, de Melker HE, van der Klis FR, Berbers GA, Mollema L. Long-Term Protection against Diphtheria in the Netherlands after 50 Years of Vaccination: Results from a Seroepidemiological Study. *PLoS One.* 2016 Feb 10; 11 (2): e0148605. DOI: 10.1371/journal.pone.0148605.
  102. Li X, Chen M, Zhang T, Li J, Zeng Y, Lu L. Seroepidemiology of diphtheria and pertussis in Beijing, China: A cross-sectional study. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11 (10): 2434–9. DOI: 10.1080/21645515.2015.1062954.
  103. Yonghao G, Jin X, Jun L, Pumei D, Ying Y, Xiuhong F et al. An epidemiological serosurvey of hepatitis B virus shows evidence of declining prevalence due to hepatitis B vaccination in central China. *Int J Infect Dis.* 2015 Nov; 40: 75–80. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.10.002.
  104. Reynolds MA, Kruszon-Moran D, Jumaan A, Schmid DS, McQuillan GM. Varicella seroprevalence in the U.S.: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Public Health Rep.* 2010 Nov-Dec; 125 (6): 860–9. DOI: 10.1177/003335491012500613.
  105. Lessler J, Metcalf CJE, Cutts FT, Grenfell BT. Impact on Epidemic Measles of Vaccination Campaigns Triggered by Disease Outbreaks or Serosurveys: A Modeling Study. *PLoS Med.* 2016; 13: 1–14. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002144.
  106. Edmunds WJ1, Pebody RG, Aggerback H, Baron S, Berbers G, Conyn-van Spaendonck MA et al. The seroepidemiology of diphtheria in western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network. *Epidemiol Infect.* 2000; 125: 113–25.
  107. Ramsay M1, Gay N, Miller E, Rush M, White J, Morgan-Capner P et al. The epidemiology of measles in England and Wales: rationale for the 1994 national vaccination campaign. *Commun Dis Rep CDR Rev.* 1994 Nov 11; 4 (12): R141–6.
  108. Gay NJ, Hesketh LM, Morgan-Capner P, Miller E. Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models: implications for vaccine strategy. *Epidemiol Infect.* 1995; 115 (1): 139–56.
  109. Osborne K1, Gay N, Hesketh L, Morgan-Capner P, Miller E. Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 362–8.
  110. Gilbert GL1, Escott RG, Gidding HF, Turnbull FM, Heath TC, McIntyre PB et al. Impact of the Australian Measles Control Campaign on immunity to measles and rubella. *Epidemiol Infect.* 2001; 127: 297–303.
  111. Campbell M. Young adult measles vaccination. *Commun Dis Intell.* 2000 Aug; 24 (8): 241–2.
  112. De Melker HE, van Lier EH. The National Immunisation Programme in the Netherlands; developments in 2008. RIVM report 210021009/2009. Bilthoven, the Netherlands: RIVM; 2009.
  113. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *J Infect Dis.* 2009 Oct 1; 200 (7): 1059–67. DOI: 10.1086/604729.
  114. Diedrich S, Weinbrecht A, Schreier E. Seroprevalence and molecular epidemiology of enterovirus 71 in Germany. *Arch Virol.* 2009; 154 (7): 1139–42. DOI: 10.1007/s00705-009-0413-x.
  115. Prins-Van Ginkel AC, Berbers GAM, Grundeken LH, Tcherniaeva I, Wittenberns JI, Elberse K et al. Dynamics and determinants of pneumococcal antibodies specific against 13 vaccine serotypes in the pre-vaccination era. *PLoS One.* 2016 Jan 21. DOI: 10.1371/journal.pone.0147437.
  116. Smits GP, Van Gageldonk PG, Schouls LM, Van der Klis FRM, Berbers GAM. Development of a bead-based multiplex immunoassay for simultaneous quantitative detection of IgG serum antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella-zoster virus. *Clin. Vaccine Immunol.* 2012; 19 (3): 396–400. DOI: 10.1128/CVI.05537-11.
  117. Lal G, Balmer P, Stanford E, Martin S, Warrington R, Borrow R. Development and validation of a nonplex assay for the simultaneous quantitation of antibodies to nine *Streptococcus pneumoniae* serotypes. *J Immunol Methods.* 2005 Jan; 296 (1–2): 135–47. DOI: 10.1016/j.jim.2004.11.006.
  118. Luminexcorp.com [Интернет]. Luminex Corporation; c2006–2017 [процитировано в сентябре 2017 г.]. The xMAP cookbook. 3rd ed. Доступно по ссылке: <http://info.luminexcorp.com/en-us/download-the-xmap-cookbook>
  119. Biagini RE, Schlottmann SA, Sammons DL, Smith JP, Snawder JC, Striley CA et al. Method for simultaneous measurement of antibodies to 23 pneumococcal capsular polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003 Sep; 10 (5): 744–50.
  120. Wild D, editor. *The immunoassay handbook*. 4th ed. Elsevier; 2013.
  121. van Gageldonk PG, van Schaijk FG, van der Klis FR, Berbers GA. Development and validation of a multiplex immunoassay for the simultaneous determination of serum antibodies to *Bordetella pertussis*, diphtheria and tetanus. *J Immunol Methods.* 2008 Jun 1; 335 (1–2): 79–89. DOI: 10.1016/j.jim.2008.02.018.
  122. Pickering JW, Martins TB, Greer RW, Schroder MC, Astill ME, Litwin CM et al. A multiplexed fluorescent microsphere immunoassay for antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides. *Am J Clin Pathol.* 2002 Apr; 117 (4): 589–96. DOI: 10.1309/4KEH-AGY7-UT5H-41XJ.
  123. Pickering JW, Martins TB, Schroder MC, Hill HR. Comparison of a multiplex flow cytometric assay with enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of antibodies to tetanus, diphtheria, and *Haemophilus influenzae* type b. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 Jul; 9 (4): 872–6. DOI: 10.1128/CDLI.9.4.872-876.2002.
  124. Elberse KE, Tcherniaeva I, Berbers GA, Schouls LM. Optimization and application of a multiplex bead-based assay to quantify serotype-specific IgG against *Streptococcus pneumoniae* polysaccharides: response to the booster vaccine after immunization with the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* 2010 Apr; 17 (4): 674–82. DOI: 10.1128/CVI.00408-09.
  125. Brodin P, Davis MM. Human immune system variation. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17: 21–9. DOI: 10.1038/nri.2016.125.
  126. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstern B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 1; 46 (7): 1078–84. DOI: 10.1086/529197.
  127. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, Duggan O, Vaughan R, Kondeatis E et al. B-cell diversity decreases in old age and is

- correlated with poor health status. *Aging Cell*. 2009 Feb; 8 (1): 18–25. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00443.x.
128. Britanova OV, Shugay M, Merzlyak EM, Staroverov DB, Putintseva EV, Turchaninova MA et al. Dynamics of Individual T Cell Repertoires: From Cord Blood to Centenarians. *J Immunol*. 2016 Jun 15; 196 (12): 5005–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1600005.
  129. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002 Nov; 2 (11): 659–66. DOI: 10.1016/S1473-3099(02)00437-1.
  130. Ahmed M, Lanzer KG, Yager EJ, Adams PS, Johnson LL, Blackman MA. Clonal expansions and loss of receptor diversity in the naive CD8 T cell repertoire of aged mice. *J Immunol*. 2009 Jan 15; 182 (2): 784–92.
  131. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, Grubeck-Loebenstein B, Edelman R, Szein MB. Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends Immunol*. 2009 Jul; 30 (7): 351–9. DOI: 10.1016/j.it.2009.05.002.
  132. Chen TH, Lee F, Lin YL, Dekker A, Chung WB, Pan CH et al. Differentiation of foot-and-mouth disease-infected pigs from vaccinated pigs using antibody-detecting sandwich ELISA. *J Vet Med Sci*. 2011 Aug; 73 (8): 977–84.
  133. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B. *Fields Virology*. Vol. 4. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2001.
  134. Qiu J, Wang W, Wu J, Zhang H, Wang Y, Qiao J. Characterization of periplasmic protein BP26 epitopes of *Brucella melitensis* reacting with murine monoclonal and sheep antibodies. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e34246. DOI: 10.1371/journal.pone.0034246.
  135. Tkachuk AP, Gushchin VA, Potapov VD, Demidenko AV, Lunin VG, Gintsburg AL. Multi-subunit BCG booster vaccine GamTBvac: Assessment of immunogenicity and protective efficacy in murine and guinea pig TB models. Cardona P-J, ed. *PLoS ONE*. 2017; 12 (4): e0176784. DOI: 10.1371/journal.pone.0176784.
  136. Carter MJ, Mitchell RM, Sauter PM, Kelly DF, Trück J. The antibody-secreting cell response to infection: Kinetics and clinical applications. *Front Immunol*. 2017 Jun 1; 8: 630. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00630.
  137. Whitworth HS, Scott M, Connell DW, Dongés B, Lalvani A. IGRAS—the gateway to T cell based TB diagnosis. *Methods*. 2013 May 15; 61 (1): 52–62. DOI: 10.1016/j.ymeth.2012.12.012.
  138. Huo Z, Peng L. Accuracy of the interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016 Jul 22; 16: 350. DOI: 10.1186/s12879-016-1687.
  139. Chattopadhyay PK, Roederer M. A mine is a terrible thing to waste: high content, single cell technologies for comprehensive immune analysis. *Am J Transplant*. 2015 May; 15 (5): 1155–61. DOI: 10.1111/ajt.13193.
  140. Lundberg M, Eriksson A, Tran B, Assarsson E, Fredriksson S. Homogeneous antibody-based proximity extension assays provide sensitive and specific detection of low-abundant proteins in human blood. *Nucleic Acids Res*. 2011 Aug; 39 (15): e102. DOI: 10.1093/nar/gkr424.
  141. Frei AP, Bava FA, Zunder ER, Hsieh EW, Chen SY, Nolan GP et al. Highly multiplexed simultaneous detection of RNAs and proteins in single cells. *Nat Methods*. 2016 Mar; 13 (3): 269–75. DOI: 10.1038/nmeth.3742.
  142. Семенов Т. А. Роль банка сывороток крови в системе биологической безопасности страны. *Вестник Росздравнадзора*. 2010; (3): 55–8.
  143. Санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней. Санитарно-эпидемиологические правила». Введены Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2008 г. № 4.
  144. Методические указания МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I – IV групп патогенности. Методические указания». М.: Роспотребнадзор; 2009. 42 с.
  145. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999. 462 с.
  146. Фельдблюм И. В. Вакцинопрофилактика как жизнеспасающая технология и инструмент демографической политики. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2011; 2: 12–7.
  147. Семенов Т. А., Русакова Е. В., Щербак А. Г., Гайдаренко А. Д., Готвянская Т. П., Евсеева Л. Ф. и др. Состояние популяционного иммунитета в отношении управляемых инфекций (по материалам Банка сывороток крови). Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012; 6: 10–5.
  148. Mollema L, Smits GP, Berbers GA, Van Der Klis FR, Van Binnendijk RS, De Melker HE et al. High risk of a large measles outbreak despite 30 years of measles vaccination in The Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2014 May; 142 (5): 1100–8. DOI: 10.1017/S0950268813001532.
  149. Mroz T, Mancini D, Popkin BM. Monitoring Economic Conditions in the Russian Federation: The Russia Longitudinal Monitoring Survey 1992–1998. Report. Chapel Hill, N. C.: Carolina Population Center; 1999.
  150. Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шляхто Е. В., Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭСССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013; 16 (6): 25–34.
  151. Centers for Disease Control Prevention (CDC) [Интернет]. Atlanta, GA: CDC [цитировано в сентябре 2017 г.]. National Health and Nutrition Examination Survey. Доступно по ссылке: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>
  152. Wu JT, Ho A, Ma ES, Lee CK, Chu DK, Ho PL et al. Estimating infection attack rates and severity in real time during an influenza pandemic: analysis of serial cross-sectional serologic surveillance data. *PLoS Med*. 2011 Oct; 8 (10): e1001103. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001103.
  153. Seroepidemiological studies of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010 Jun 11; 85 (24): 229–35. PMID:20545056.
  154. Семенов Б. Ф., Зверев В. В., Хаитов Р. М. Ожидаемые события в развитии вакцинопрофилактики до 2020–2030 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; 2: 105–11.
  155. Шаханина И. Л., Радута О. И., Осипова Л. А., Приказчикова Г. С. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики: методика оценки. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004; (3): 12–6.
  156. Методические указания МУ 3.3.1878-04 «Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики. Методические указания». Утверждены главным государственным санитарным врачом РФ 4 марта 2004 г.
  157. Бектимиров Т. А. Экономические приоритеты вакцинопрофилактики – опыт разных стран. *Бюллетень «Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики»*. 2000; 1 (7): 14–20.

## References

1. Sheerin D, Openshaw PJ, Pollard AJ. Issues in vaccinology: Present challenges and future directions. *Eur J Immunol*. 2017 Sep 1. DOI: 10.1002/eji.201746942.
2. World Health Organization [Internet]. Geneva, Switzerland: c2017– [cited 2017 Sep] The top 10 causes of death. Fact sheet 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index1.html>
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2016*. 21th ed. France: World Health Organisation; 2016. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>
4. who.int [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; c2017– [cited 2017 Sep]. Available from: <http://www.who.int/ru/>
5. van der Klis FR, Mollema L, Berbers GA, de Melker HE,

- Coutinho RA. Second national serum bank for population-based seroprevalence studies in the Netherlands. *Neth J Med*. 2009; Jul-Aug; 67 (7): 301–8.
6. De Melker HE, Conyn-Van Spaendonck MAE. Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programmes: a population-based approach. *Epidemiol Infect*. 1998; 121 (3): 637–43. DOI: 10.1017/S0950268898001587.
  7. Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, Barone A, Battisti L, Bezzio S et al. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. *Biomed Res Int*. 2014; 707691. DOI: 10.1155/2014/707691.
  8. Xu GJ, Kula T, Xu Q, Li MZ, Vernon SD, Ndung'u T et al. Viral immunology. Comprehensive serological profiling of human populations using a synthetic human virome. *Science*. 2015 Jun 5; 348 (6239): aaa0698. DOI: 10.1126/science.aaa0698.
  9. Wolfe RM. Update on adult immunizations. *J Am Board Fam Med*. 2012 Jul-Aug; 25(4): 496–510. DOI: 10.3122/jabfm.2012.04.100274.
  10. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": A rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 1; 52 (7): 911–6. DOI: 10.1093/cid/cir007.
  11. Martin V, Bryan Wu YC, Kipling D, Dunn-Walters D. Ageing of the B-cell repertoire. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Sep 5; 370 (1676). pii: 20140237. DOI: 10.1098/rstb.2014.0237.
  12. Chao DL, Dimitrov DT. Seasonality and the effectiveness of mass vaccination. *Math Biosci Eng*. 2016 Apr 1; 13 (2): 249–59. DOI: 10.3934/mbe.2015001.
  13. Wilson SE, Deeks SL, Hatchette TF, Crowcroft NS. The role of seroepidemiology in the comprehensive surveillance of vaccine-preventable diseases. *CMAJ*. 2012 Jan 10; 184 (1): E70–6. DOI: 10.1503/cmaj.110506.
  14. Kotok A. *Besposkhadnaya immunizatsiya*. Moscow: Izd-vo «Gomeopaticheskaya Meditsina»; 2004. 448 p. Russian.
  15. Mikhail Gel'fand. V voprose vaktsinatsii gosudarstvo dolzhno vesti sebya kak prosveshchennyi diktator. *Snob* [Internet]. 2017 Sep 19. Available from: [https://snob.ru/selected/entry/129150?utm\\_source=push&utm\\_medium=push\\_notification&utm\\_campaign=breaking&utm\\_content=article](https://snob.ru/selected/entry/129150?utm_source=push&utm_medium=push_notification&utm_campaign=breaking&utm_content=article)
  16. Mats AN. [Information for physicians of the anti-vaccination movement and its myth in mass media]. *Pediatric Pharmacology*. 2009; 6 (6): 12–35. Russian.
  17. World Health Organization [Internet]. Geneva, Switzerland: c2017– [cited 2017 Sep]. Questions and answers on immunization and vaccine safety. Online Q&A. 2016 March. Available from: <http://www.who.int/features/qa/84/ru/>. Russian.
  18. Bocquier A, Ward J, Raude J, Peretti-Watel P, Verger P. Socioeconomic differences in childhood vaccination in developed countries: a systematic review of quantitative studies. *Expert Rev Vaccines*. 2017. DOI: 10.1080/14760584.2017.1381020. Epub 2017 Sep 21.
  19. Schoeppe J, Cheadle A, Melton M, Faubion T, Miller C, Matthys J et al. The Immunity Community: A Community Engagement Strategy for Reducing Vaccine Hesitancy. *Health Promot Pract*. 2017 Sep; 18 (5): 654–61. DOI: 10.1177/1524839917697303.
  20. Caboré RN, Piérard D, Huygen K. A Belgian Serosurveillance/ Seroprevalence Study of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Using a Luminex xMAP Technology-Based Pentaplex. *Vaccines (Basel)*. 2016 May 10; 4 (2). pii: E16. DOI: 10.3390/vaccines4020016.
  21. Metcalf CJ, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, Lessler J et al. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet*. 2016 Aug 13; 388 (10045): 728–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30164-7.
  22. Giammanco A, Chiarini A, Stroffolini T, De Mattia D, Chiamonte M, Moschen ME, et al. Seroepidemiology of pertussis in Italy. *Rev Infect Dis*. 1991 Nov-Dec; 13 (6): 1216–20.
  23. Osnovy gosudarstvennoy politiki v oblasti obespecheniya khimicheskoy i biologicheskoy bezopasnosti Rossiyskoy Federatsii na period do 2025 goda i dal'neyshuyu perspektivu (approves by the President of the Russian Federation, 2013 Nov 1, no. Pr-2573). Russian.
  24. Decree of the Government of the Russian Federation from 15.12.2014 no. 2561-r "Ob utverzhdenii kontseptsii federal'noy tselevoy programmy "Natsional'naya sistema khimicheskoy i biologicheskoy bezopasnosti Rossiyskoy Federatsii (2015–2020 gody)". Russian.
  25. Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya: Osnovy dokazatel'noy meditsiny*. Moscow: Media-Sfera; 1998. 346 p. Russian.
  26. Pokrovskiy VI, Briko NI. *Epidemiologiya. Uchebnik*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 368 p. Russian.
  27. Order of the Federal Agency of Statistics of the Russian Federation from 28.01.2014 no. 52 "Ob utverzhdenii statisticheskogo instrumentariya dlya organizatsii Federal'noy sluzhboy po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya za zabolevaemost'yu naseleniya infektsionnymi i parazitarnymi boleznyami i profilakticheskimi privivkami". Russian.
  28. Order of the Federal Agency of Statistics of the Russian Federation from 16.09.2016 no. 518 "Ob utverzhdenii statisticheskogo instrumentariya dlya organizatsii Federal'noy sluzhboy po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya za profilakticheskimi privivkami protiv infektsionnykh zabolevaniy". Russian.
  29. Federal law from 17.09.1998 no. 157-FZ "Ob immunoprofilaktike infektsionnykh bolezney" (edition from 19.12.2016). Russian.
  30. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 21.03.2014 no. 125n "Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam" (with changes on 13.04.2017). Russian.
  31. Briko NI. [Assessment of immunoprophylaxis quality and efficiency]. *Lechashchiy vrach* [Internet]. 2012; (10). Available from: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435557/>. Russian.
  32. Decree of the Government of the Russian Federation from 30.06.2004 № 322 "Ob utverzhdenii Polozheniya o Federal'noy sluzhbe po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka" (edition from 24.01.2017, with supplements). Russian.
  33. Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.3.2367-08 "Organizatsiya immunoprofilaktiki infektsionnykh bolezney". Approved with Decree of the Chief Sanitary Officer of the Russian Federation from 04.06.2008 no. 34. Implemented from 01.09.2008. Russian.
  34. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2017. 220 p. Russian.
  35. Tsvirkun OV. *Epidemicheskii protsess kori v razlichnye periody vaktsinoprofilaktiki* [dissertation]. Moscow, Russia: Central Research Institute of Epidemiology; 2014. Russian.
  36. Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.1.2952-11 "Profilaktika kori, krasnukhi i epidemicheskogo parotita". Approved with Decree of the Chief Sanitary Officer of the Russian Federation from 28.07.2011 no. 108. Russian.
  37. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella and control of mumps; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1998 May 22; 47 (RR-8): 1–57.
  38. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013 Jun 14; 62 (RR-04): 1–34.
  39. World Health Organization. Europe launches plan for accelerated action to eliminate measles and rubella. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2013. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/news/news/2013/09/who-europe-launches-plan-for-accelerated-action-to-eliminate-measles-and-rubella>
  40. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 03.06.1996 no. 226/79 "O vvedenii profilakticheskikh privivok

- protiv gepatita V". Russian.
41. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 27.06.2001 no. 229 "O natsional'nom kalendare profilakticheskikh privivok i kalendare profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam". Russian.
  42. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2012 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2013. 176 p. Russian.
  43. Demograficheskiy ezhegodnik Rossii 2015. Stat. sb. Moscow: Rosstat; 2015. 263 p. Russian.
  44. Povestka soveshchaniya "Ob itogakh realizatsii prioritetnogo natsional'nogo proekta v sfere zdravookhraneniya v 2007 godu i khode realizatsii v 2008 godu" ot 14 iyulya 2008 goda. Protokol selekornogo soveshchaniya u Rukovoditelya Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii G. G. Onishchenko. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika. 2008; 4 (41): 32–4. Russian.
  45. Onishchenko GG, Merkulov IV, Petrov EYu, Zhelobov VE, Shevchuk NA, Seledtsova OV. O khode immunizatsii naseleniya v ramkakh natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok. Protokol selekornogo soveshchaniya u rukovoditelya Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka (Protokol no. 13 ot 20.07.2010). Russian.
  46. Statisticheskiy uchet i otchetnost' uchrezhdeniy zdravookhraneniya. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii; 2006. 81 p. Russian.
  47. Form no. 058/u "Ekstrennoe izveshchenie ob infektsionnom zabolevanii, pishchevom, ostrom professional'nom otravlenii, neobychnoy reaktsii na privivku". Approved with Order of the Ministry of Health of USSR from 04.10.80 no. 1030 (edition from 31.12.2002) "Ob utverzhenii form pervichnoy meditsinskoy dokumentatsii uchrezhdeniy zdravookhraneniya". Russian.
  48. O pravomchnosti deystviya prikaza Minzdrava SSSR ot 4 oktyabrya 1980 goda no. 1030 "Ob utverzhenii form pervichnoy meditsinskoy dokumentatsii uchrezhdeniy zdravookhraneniya". Letter of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from 30.11.2009 no. 14-6/242888. Russian.
  49. Kishkun AA, Arsenin SL. Osnovnye napravleniya reformirovaniya laboratornoy sluzhby Rossii. Meditsinskiy afavit. 2011; 4: 4–10. Russian.
  50. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2015 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2016. 200 p. Russian.
  51. Rolfes MA, Foppa IM, Garg S, Flannery B, Brammer L, Singleton JA et al. Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Averted by Vaccination in the United States. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. [updated 2017 Apr 19] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm>
  52. Nakamura Y, Sugawara T, Kawano H, Ohkusa Y, Kamei M, Oishi K. Evaluation of estimated number of influenza patients from national sentinel surveillance using the national database of electronic medical claims. Jpn J Infect Dis. 2015; 68 (1): 27–9. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2014.092.
  53. Murakami Y, Hashimoto S, Kawado M, Ohta A, Taniguchi K, Sunagawa T, et al. Estimated number of patients with influenza A(H1N1)pdm09, or other viral types, from 2010 to 2014 in Japan. PLoS One. 2016; 11 (1): e0146520. DOI: 10.1371/journal.pone.0146520.
  54. Zaraket H, Saito R. Japanese Surveillance Systems and Treatment for Influenza. Curr Treat Options Infect Dis. 2016; 8 (4): 311–28. DOI: 10.1007/s40506-016-0085-5.
  55. Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.1.2.3117-13 "Profilaktika grippa i drugikh ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy". Approved with Decree of the Chief Sanitary Officer of the Russian Federation from 18.11.2013 no. 63. Russian.
  56. Hyams K.C. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. Clin Infect Dis. 1995; 20 (4): 992–1000.
  57. Methodic Guide MU 3.1.2792-10 «3.1. Profilaktika infektsionnykh bolezney. Epidemiologicheskii nadzor za gepatitom B». Approved and implemented by the Chief Sanitary Officer of the Russian Federation from 2010 Dec 20. Russian.
  58. World Health Organization [Internet]. Geneva, Switzerland: c2017– [cited 2017 Sep] Global'naya strategiya sektora zdravookhraneniya po virusnomu gepatitu 2016–2021. Na puti k likvidatsii virusnogo gepatita. VOZ, iyun' 2016. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250042/1/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf>. Russian.
  59. Vyazov SO, Kompaniets AA, Anan'ev VA, Listovskaya EK, Dardik FG, Pirozhkova ZP. Vyavlenie HBsAg anti-HBs u zdorovogo naseleniya razlichnykh gorodov SSSR. Voprosy virusologii. 1985; 2: 231–3. Russian.
  60. Somova AV, Golosova TV, Margolina AN, Bagryantseva SYu. Serodiagnostika virusnykh gepatitov C i B sredi razlichnykh grupp naseleniya. Voprosy virusologii. 1992; 4: 105–7. Russian.
  61. Shakhgil'dyan IV, Mikhaylov MI, Onishchenko GG. Parenteral'nye virusnye gepatity (epidemiologiya, diagnostika, profilaktika). Moscow: GOU VUNMTs; 2003. 384 p. Russian.
  62. Manuilov VA, Osipova LP, Netesova IG, Chub EV, Bezuglova LV, Nordor H et al. [Prevalence of HBsAg and genotypes of native population groups of Siberia]. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2015; 1: 28–35. Russian.
  63. Ray Kim W. Epidemiology of Hepatitis B in the United States. Hepatology. 2009; 49 (5): 28–34.
  64. International Classifications of Diseases, 10th Revision, 1989. Recommended for use in the Russian Federation with instruction "Instruktsiya po ispol'zovaniyu Mezhdunarodnoy statisticheskoy klassifikatsii bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'em, desyatogo peresmotra (dlya pol'zuyushchegosya MKB-10)" (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation from 25.05.1998 no. 2000/52-98). Russian.
  65. Rukovodstvo po kodirovaniyu prichin smerti. Moscow: TsNII OIZ; 2008. 74 p. Russian.
  66. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 21.03.2003 no. 117 "O realizatsii "Programmy likvidatsii kori v rossiyskoy federatsii k 2010 godu" (s prilozheniyami). Russian.
  67. Petrovskiy BV. Entsiklopedicheskiy slovar' meditsinskikh terminov. Moscow: Izd-vo "Sovetskaya Entsiklopediya"; 1984. 1591 p. Russian.
  68. Methodic Guide MU 3.1.2943-11 "Organizatsiya i provedenie serologicheskogo monitoringa sostoyaniya kollektivnogo immuniteta k infektsiyam, upravlyayemykh sredstvami spetsificheskoy profilaktiki (difteriya, stolbnyak, koklyush, kor', krasnukha, epidemicheskii parotit, poliomielit, gepatit B)". Approved and implemented by the Chief Sanitary Officer of the Russian Federation from 15.07.2011. Russian.
  69. Odland JO, Sergejeva IV, Ivaneev MD, Jensen IP, Stray-Pedersen B. Seropositivity of cytomegalovirus, parvovirus and rubella in pregnant women and recurrent aborters in Leningrad County, Russia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001 Nov; 80 (11): 1025–9.
  70. Grigor'eva TD, Belopol'skaya MA, Vashukova SS, Makarova NG, Andreeva NV. [Features of laboratory tests for diagnosis of rubella in pregnant women]. Zhurnal infektologii, 2014; 6 (3): 44–50. Russian.
  71. Agafonov AP, editor. Epidemicheskii parotit. Sovremennyye predstavleniya o vzbuditele, klinika, diagnostika, profilaktika. Novosibirsk: Mediko-biologicheskii Soyuz; 2007. 82 p. Russian.
  72. Otrasheskaya EV, Krasil'nikov IV, Ignat'ev GM. [Investigation of genotype-specific serum neutralizing activity in children and adolescents immunized with Russian mumps vaccine]. Voprosy virusologii. 2010; 55 (6): 15–9. Russian.
  73. Kontarova E.O. Effektivnost' vaksinoprofilaktiki epidemicheskogo parotita na ryade territoriy Rossiyskoy Federatsii [dissertatsiya]. Moscow, Russia: Chumakov Research Center for Poliomyelitis and Viral Encephalitis; 2013. Russian.
  74. Mukomolov SL, Bolsun DD, Krasnyakov VK, Levakova IA, Gribanov AYu et al. [Frequency of antibodies against surface and nuclear antigens of hepatitis B virus in population of St. Petersburg in 2013]. Journal of Microbiology, Epidemiology and

- Immunobiology. 2014; 5: 43–9. Russian.
75. Netesova IG, Swenson PD, Osipova LP, Gubina MA, Posukh OL, Netesov SV. Determination of HBsAg subtypes in Western Siberian part of Russia. *J Med Virol*. 2003; 71: 183–7.
  76. Manuilov VA, Netesova IG, Osipova LP, Shustov AV, Bayandin RB, Kochneva GV et al. [Genetic variability of hepatitis B virus isolates among population of Shuryshkarsky district of Yamal-Nenets autonomous region]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2005; 4: 30–34. Russian.
  77. Semenenko TA, Zubkin ML, Yarosh LV, Chervinko VI, Frolova NF, Suslov AP. [Latent hepatitis B and mutant forms hepatitis B virus in kidney transplant recipients with chronic liver diseases]. 2016; 14 (3): 6–13. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-3-6-13. Russian.
  78. Centers for Disease Control Prevention (CDC) [Internet]. Atlanta, GA: CDC [cited 2017 Sep]. Immunization Information Systems (IIS). Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/iis/index.html>
  79. Derrough T, Olsson K, Gianfredi V, Simondon F, Heibel H, Danielsson N, et al. Immunisation Information Systems – useful tools for monitoring vaccination programmes in EU/EEA countries, 2016. *Euro Surveill*. 2017; 22 (17): 5–15. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.17.30519.
  80. World Health Organisation. European Vaccine Action Plan 2015–2020. Geneva, Switzerland: WHO [cites 2017 Sep]. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/255679/WHO\\_EVAP\\_UK\\_v30\\_WEBx.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/255679/WHO_EVAP_UK_v30_WEBx.pdf?ua=1)
  81. Karimi-Busheri F. editor. *Biobanking in the 21st Century*. Advances in Experimental Medicine and Biology 864. Springer; 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-20579-3.
  82. Van den Hof S, de Melker HE, Berbers GA, der Kraak PH, Spaendonck MA. Antibodies to Haemophilus influenzae serotype b in the Netherlands a few years after the introduction of routine vaccination. *Clin Infect Dis*. 2001 Jan; 32 (1): 2–8. DOI: 10.1086/317538.
  83. de Melker HE, van den Hof S, Berbers GA, Conyn-van Spaendonck MA. Evaluation of the national immunisation programme in the Netherlands: immunity to diphtheria, tetanus, poliomyelitis, measles, mumps, rubella and Haemophilus influenzae type b. *Vaccine*. 2003 Jan 30; 21 (7–8): 716–20.
  84. Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MA, Dorigo-Zetsma JW. Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking. *Infectieziekten Bull*. 1999; 10: 182–4.
  85. Termorshuizen F, Dorigo-Zetsma JW, de Melker HE, van den Hof S, Conyn-van Spaendonck MA. The prevalence of antibodies to hepatitis A virus and its determinants in The Netherlands: a population-based survey. *Epidemiol Infect*. 2000 Jun; 124 (3): 459–66.
  86. Kortbeek LM, de Melker HE, Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MA. Population-based Toxoplasma seroprevalence study in The Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2004 Oct; 132 (5): 839–45.
  87. Mollema L, de Melker HE, Hahné SJM, van Weert JWM, Berbers GAM, van der Klis FRM. PIENTER 2-project: second research project on the protection against infectious diseases offered by the national immunization programme in the Netherlands. RIVM report 230421001/2009. Bilthoven, the Netherlands: RIVM; 2009.
  88. Theeten H, Hutse V, Hens N, Yavuz Y, Hoppenbrouwers K, Beutels P, et al. Are we hitting immunity targets? The 2006 age-specific seroprevalence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus in Belgium. *Epidemiol Infect*. 2011 Apr; 139 (4): 494–504. DOI: 10.1017/S0950268810001536.
  89. Huygen K, Rodeghiero C, Govaerts D, Leroux-Roels I, Melin P, Reynders M, et al. Bordetella pertussis seroprevalence in Belgian adults aged 20–39 years, 2012. *Epidemiol Infect*. 2014 Apr; 142 (4): 724–8. DOI: 10.1017/S0950268813002458.
  90. Poethko-Müller C., Mankertz A. Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e42867. DOI: 10.1371/journal.pone.0042867.
  91. Moriuchi T, Otsuka N, Hiramatsu Y, Shibayama K, Kamachi K. A high seroprevalence of antibodies to pertussis toxin among Japanese adults: Qualitative and quantitative analyses. *PLoS ONE*. 2017 12 (7): e0181181. DOI: 10.1371/journal.pone.0181181.
  92. Alsuwaidi AR, Al-Mekaini LA, Kamal SM, Narchi H, Souid AK. Seroprevalence of influenza A and B viruses among unvaccinated children in the United Arab Emirates: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2017 Aug 10; 10 (1): 379. DOI: 10.1186/s13104-017-2720-8.
  93. Al-Mekaini LA, Kamal SM, Al-Jabri O, Soliman M, Alshamsi H, Narchi H et al. Seroprevalence of vaccine-preventable diseases among young children in the United Arab Emirates. *Int J Infect Dis*. 2016 Sep; 50: 67–71. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.07.012.
  94. Bassal R, Weil M, Cohen D, Sofer D, Mendelson E, Shohat T. Seroprevalence of Hepatitis A Twelve Years After the Implementation of Toddlers' Vaccination: A Population-Based Study in Israel. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Oct; 36 (10): e248–e251. DOI: 10.1097/INF.0000000000001640.
  95. Alfonso VH, Doshi RH, Mukadi P, Higgins SG, Hoff NA, Bwaka A et al. Prevalence of Rubella Antibodies Among Children in the Democratic Republic of the Congo. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jul 19. DOI: 10.1097/INF.0000000000001703.
  96. Alberts CJ, Michel A, Bruisten S, Snijder MB, Prins M, Waterboer T et al. High-risk human papillomavirus seroprevalence in men and women of six different ethnicities in Amsterdam, the Netherlands: The HELIUS study. *Papillomavirus Res*. 2017 Jun; 3: 57–65. DOI: 10.1016/j.pvr.2017.01.003.
  97. Palazzo R, Carollo M, Fedele G, Rizzo C, Rota MC, Giammanco A et al. Evidence of increased circulation of Bordetella pertussis in the Italian adult population from seroprevalence data (2012–2013). *J Med Microbiol*. 2016 Apr 13; 65: 649–57. DOI: 10.1099/jmm.0.000264.
  98. Getahun M, Beyene B, Gallagher K, Ademe A, Teshome B, Tefera M et al. Epidemiology of rubella virus cases in the pre-vaccination era of Ethiopia, 2009–2015. *BMC Public Health*. 2016 Nov 18; 16 (1): 1168. DOI: 10.1186/s12889-016-3841-z.
  99. Mayorga O, Bühler S, Jaeger VK, Bally S, Hatz C, Frösner G et al. Single-Dose Hepatitis A Immunization: 7.5-Year Observational Pilot Study in Nicaraguan Children to Assess Protective Effectiveness and Humoral Immune Memory Response. *J Infect Dis*. 2016 Nov 15; 214 (10): 1498–1506. DOI: 10.1093/infdis/jiw411.
  100. Scobie HM, Mao B, Buth S, Wannemuehler KA, Sørensen C, Kannarath C et al. Tetanus Immunity among Women Aged 15 to 39 Years in Cambodia: a National Population-Based Sero-survey, 2012. *Clin Vaccine Immunol*. 2016 Jul 5; 23 (7): 546–54. DOI: 10.1128/CVI.00052-16.
  101. Swart EM, van Gageldonk PG, de Melker HE, van der Klis FR, Berbers GA, Mollema L. Long-Term Protection against Diphtheria in the Netherlands after 50 Years of Vaccination: Results from a Seroepidemiological Study. *PLoS One*. 2016 Feb 10; 11 (2): e0148605. DOI: 10.1371/journal.pone.0148605.
  102. Li X, Chen M, Zhang T, Li J, Zeng Y, Lu L. Seroepidemiology of diphtheria and pertussis in Beijing, China: A cross-sectional study. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11 (10): 2434–9. DOI: 10.1080/21645515.2015.1062954.
  103. Yonghao G, Jin X, Jun L, Pumei D, Ying Y, Xiuhong F et al. An epidemiological serosurvey of hepatitis B virus shows evidence of declining prevalence due to hepatitis B vaccination in central China. *Int J Infect Dis*. 2015 Nov; 40: 75–80. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.10.002.
  104. Reynolds MA, Kruszon-Moran D, Jumaan A, Schmid DS, McQuillan GM. Varicella seroprevalence in the U.S.: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Public Health Rep*. 2010 Nov-Dec; 125 (6): 860–9. DOI: 10.1177/003335491012500613.
  105. Lessler J, Metcalf CJE, Cutts FT, Grenfell BT. Impact on Epidemic Measles of Vaccination Campaigns Triggered by Disease Outbreaks or Serosurveys: A Modeling Study. *PLoS Med*. 2016; 13: 1–14. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002144.
  106. Edmunds WJ1, Pebody RG, Aggerback H, Baron S, Berbers G, Conyn-van Spaendonck MA et al. The seroepidemiology of diphtheria in western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network. *Epidemiol Infect*. 2000; 125: 113–25.
  107. Ramsay M1, Gay N, Miller E, Rush M, White J, Morgan-

- Capner P et al. The epidemiology of measles in England and Wales: rationale for the 1994 national vaccination campaign. *Commun Dis Rep CDR Rev*. 1994 Nov 11; 4 (12): R141–6.
108. Gay NJ, Hesketh LM, Morgan-Capner P, Miller E. Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models: implications for vaccine strategy. *Epidemiol Infect*. 1995; 115 (1): 139–56.
  109. Osborne K1, Gay N, Hesketh L, Morgan-Capner P, Miller E. Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action. *Int J Epidemiol*. 2000; 29: 362–8.
  110. Gilbert GL1, Escott RG, Gidding HF, Turnbull FM, Heath TC, McIntyre PB et al. Impact of the Australian Measles Control Campaign on immunity to measles and rubella. *Epidemiol Infect*. 2001; 127: 297–303.
  111. Campbell M. Young adult measles vaccination. *Commun Dis Intell*. 2000 Aug; 24 (8): 241–2.
  112. De Melker HE, van Lier EH. The National Immunisation Programme in the Netherlands; developments in 2008. RIVM report 210021009/2009. Bilthoven, the Netherlands: RIVM; 2009.
  113. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *J Infect Dis*. 2009 Oct 1; 200 (7): 1059–67. DOI: 10.1086/604729.
  114. Diedrich S, Weinbrecht A, Schreier E. Seroprevalence and molecular epidemiology of enterovirus 71 in Germany. *Arch Virol*. 2009; 154 (7): 1139–42. DOI: 10.1007/s00705-009-0413-x.
  115. Prins-Van Ginkel AC, Berbers GAM, Grundeken LH, Tcherniaeva I, Wittenberns JI, Elberse K et al. Dynamics and determinants of pneumococcal antibodies specific against 13 vaccine serotypes in the pre-vaccination era. *PLoS One*. 2016 Jan 21. DOI: 10.1371/journal.pone.0147437.
  116. Smits GP, Van Gageldonk PG, Schouls LM, Van der Klis FRM, Berbers GAM. Development of a bead-based multiplex immunoassay for simultaneous quantitative detection of IgG serum antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella-zoster virus. *Clin. Vaccine Immunol*. 2012; 19 (3): 396–400. DOI: 10.1128/CVI.05537-11.
  117. Lal G, Balmer P, Stanford E, Martin S, Warrington R, Borrow R. Development and validation of a nonaplex assay for the simultaneous quantitation of antibodies to nine *Streptococcus pneumoniae* serotypes. *J Immunol Methods*. 2005 Jan; 296 (1–2): 135–47. DOI: 10.1016/j.jim.2004.11.006.
  118. Luminexcorp.com [Internet]. Luminex Corporation; c2006–2017 [cited 2017 Sep]. The xMAP cookbook. 3rd ed. Available from: <http://info.luminexcorp.com/en-us/download-the-xmap-cookbook>
  119. Biagini RE, Schlottmann SA, Sammons DL, Smith JP, Snawder JC, Striley CA et al. Method for simultaneous measurement of antibodies to 23 pneumococcal capsular polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003 Sep; 10 (5): 744–50.
  120. Wild D, editor. *The immunoassay handbook*. 4th ed. Elsevier; 2013.
  121. van Gageldonk PG, van Schaijk FG, van der Klis FR, Berbers GA. Development and validation of a multiplex immunoassay for the simultaneous determination of serum antibodies to *Bordetella pertussis*, diphtheria and tetanus. *J Immunol Methods*. 2008 Jun 1; 335 (1–2): 79–89. DOI: 10.1016/j.jim.2008.02.018.
  122. Pickering JW, Martins TB, Greer RW, Schroder MC, Astill ME, Litwin CM et al. A multiplexed fluorescent microsphere immunoassay for antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides. *Am J Clin Pathol*. 2002 Apr; 117 (4): 589–96. DOI: 10.1309/4KEH-AGY7-UT5H-41XJ.
  123. Pickering JW, Martins TB, Schroder MC, Hill HR. Comparison of a multiplex flow cytometric assay with enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of antibodies to tetanus, diphtheria, and *Haemophilus influenzae* type b. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 Jul; 9 (4): 872–6. DOI: 10.1128/CDLI.9.4.872-876.2002.
  124. Elberse KE, Tcherniaeva I, Berbers GA, Schouls LM. Optimization and application of a multiplex bead-based assay to quantify serotype-specific IgG against *Streptococcus pneumoniae* polysaccharides: response to the booster vaccine after immunization with the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 Apr; 17 (4): 674–82. DOI: 10.1128/CVI.00408-09.
  125. Brodin P, Davis MM. Human immune system variation. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17: 21–9. DOI: 10.1038/nri.2016.125.
  126. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 1; 46 (7): 1078–84. DOI: 10.1086/529197.
  127. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, Duggan O, Vaughan R, Kondeatis E et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell*. 2009 Feb; 8 (1): 18–25. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00443.x.
  128. Britanova OV, Shugay M, Merzlyak EM, Staroverov DB, Putintseva EV, Turchaninova MA et al. Dynamics of Individual T Cell Repertoires: From Cord Blood to Centenarians. *J Immunol*. 2016 Jun 15; 196 (12): 5005–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1600005.
  129. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002 Nov; 2 (11): 659–66. DOI: 10.1016/S1473-3099(02)00437-1.
  130. Ahmed M, Lanzer KG, Yager EJ, Adams PS, Johnson LL, Blackman MA. Clonal expansions and loss of receptor diversity in the naive CD8 T cell repertoire of aged mice. *J Immunol*. 2009 Jan 15; 182 (2): 784–92.
  131. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Edelman R, Szein MB. Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends Immunol*. 2009 Jul; 30 (7): 351–9. DOI: 10.1016/j.it.2009.05.002.
  132. Chen TH, Lee F, Lin YL, Dekker A, Chung WB, Pan CH et al. Differentiation of foot-and-mouth disease-infected pigs from vaccinated pigs using antibody-detecting sandwich ELISA. *J Vet Med Sci*. 2011 Aug; 73 (8): 977–84.
  133. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B. *Fields Virology*. Vol. 4. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2001.
  134. Qiu J, Wang W, Wu J, Zhang H, Wang Y, Qiao J. Characterization of periplasmic protein BP26 epitopes of *Brucella melitensis* reacting with murine monoclonal and sheep antibodies. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e34246. DOI: 10.1371/journal.pone.0034246.
  135. Tkachuk AP, Gushchin VA, Potapov VD, Demidenko AV, Lunin VG, Gintsburg AL. Multi-subunit BCG booster vaccine GamTBvac: Assessment of immunogenicity and protective efficacy in murine and guinea pig TB models. Cardona P-J, ed. *PLoS ONE*. 2017; 12 (4): e0176784. DOI: 10.1371/journal.pone.0176784.
  136. Carter MJ, Mitchell RM, Sauter PMM, Kelly DF, Trück J. The antibody-secreting cell response to infection: Kinetics and clinical applications. *Front Immunol*. 2017 Jun 1; 8: 630. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00630.
  137. Whitworth HS, Scott M, Connell DW, Dongés B, Lalvani A. IGRAS—the gateway to T cell based TB diagnosis. *Methods*. 2013 May 15; 61 (1): 52–62. DOI: 10.1016/j.jymeth.2012.12.012.
  138. Huo Z, Peng L. Accuracy of the interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016 Jun 22; 16: 350. DOI: 10.1186/s12879-016-1687.
  139. Chattopadhyay PK, Roederer M. A mine is a terrible thing to waste: high content, single cell technologies for comprehensive immune analysis. *Am J Transplant*. 2015 May; 15 (5): 1155–61. DOI: 10.1111/ajt.13193.
  140. Lundberg M, Eriksson A, Tran B, Assarsson E, Fredriksson S. Homogeneous antibody-based proximity extension assays provide sensitive and specific detection of low-abundant proteins in human blood. *Nucleic Acids Res*. 2011 Aug; 39 (15): e102. DOI: 10.1093/nar/gkr424.
  141. Frei AP, Bava FA, Zunder ER, Hsieh EW, Chen SY, Nolan GP et al. Highly multiplexed simultaneous detection of RNAs and proteins in single cells. *Nat Methods*. 2016 Mar; 13 (3): 269–75. DOI: 10.1038/nmeth.3742.
  142. Semenenko TA. [The role of blood serum bank in the national biological safety]. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2010; (3): 55–8. Russian.
  143. Sanitary and Epidemiological Rules SP 1.3.2322-08

- “Bezopasnost’ raboty s mikroorganizmami III–IV grupp patogennosti (opasnosti) i vzbuditelyami parazitarnykh bolezney. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila”. Approved with Decree of the Chief Sanitary Officer of the Russian Federation from 28.01.2008 no 4. Russian.
144. Methodic Guide MU 1.3.2569-09 “Organizatsiya raboty laboratoriy, ispol’zuyushchikh metody amplifikatsii nukleinykh kislot pri rabote s materialom, sodержashchim mikroorganizmy I–IV grupp patogennosti. Metodicheskie ukazaniya”. Moscow: Rospotrebnadzor; 2009. 42 p. Russian.
145. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Moscow: Praktika; 1999. 462 p. Russian.
146. Fel’dbyum IV. [Prophylactic vaccination as life-saving technology and a tool of demographic policy]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual’nye voprosy*. 2011; 2: 12–7. Russian.
147. Semenenko TA, Rusakova EV, Shcherbakov AG, Gaidarenko AD, Gotvyanskaya TP, Evseyeva LF et al. [Herd immunity against controlled infections (according to the materials of the serum bank)]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual’nye voprosy*. 2012; 6: 10–5. Russian.
148. Mollema L, Smits GP, Berbers GA, Van Der Klis FR, Van Binnendijk RS, De Melker HE et al. High risk of a large measles outbreak despite 30 years of measles vaccination in The Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2014 May; 142 (5): 1100–8. DOI: 10.1017/S0950268813001532.
149. Mroz T, Mancini D, Popkin BM. Monitoring Economic Conditions in the Russian Federation: The Russia Longitudinal Monitoring Survey 1992–1998. Report. Chapel Hill, N. C.: Carolina Population Center; 1999.
150. Boitsov SA, Chazov EI, Shlykhto EV, Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA et al. [Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rational for and design of the study]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013; 16 (6): 25–34. Russian.
151. Centers for Disease Control Prevention (CDC) [Internet]. Atlanta, GA: CDC [cited 2017 Sep]. National Health and Nutrition Examination Survey. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>
152. Wu JT, Ho A, Ma ES, Lee CK, Chu DK, Ho PL et al. Estimating infection attack rates and severity in real time during an influenza pandemic: analysis of serial cross-sectional serologic surveillance data. *PLoS Med*. 2011 Oct; 8(10): e1001103. doi: 10.1371/journal.pmed.1001103.
153. WHO. Seroepidemiological studies of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Weekly Epidemiologic Record* 2010; 24: 229–236. PMID:20545056.
154. Semenov BF, Zverev VV, Khaitov RM. [Prospects for development of immunoprophylaxis up to 2020–2030]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2010; 2: 105–11. Russian.
155. Shakhanina IL, Raduto OI, Osipova LA, Prikazchikova GS. [Economic efficiency of vaccinal prevention: methods of assessment]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2004; 3: 12–6. Russian.
156. Methodic Guide MU 3.3.1878-04 “Immunoprofilaktika infeksionnykh bolezney. Ekonomicheskaya effektivnost’ vaksino profilaktiki. Metodicheskie ukazaniya”. Approved with Decree of the Chief Sanitary Officer of the Russian Federation from 04.03.2004. Russian.
157. Bektimirov TA. Ekonomicheskie priority vaksino profilaktiki – opyt raznykh stran. *Byulleten’ “Vaksinatziya. Novosti vaksino profilaktiki”*. 2000; 1 (7): 14–20. Russian.