

## Модель профилактической эффективности противогриппозной вакцины с поправкой на гипотезу антигенного расстояния

Колесин И.Д.<sup>✉</sup>, Житкова Е.М.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 198504, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** исследования — найти количественную взаимосвязь антигенных расстояний (AD) с эффективностью вакцины (VE) и исследовать чувствительность VE к изменению AD.

**Материал и методы.** С помощью данных эпидемиологических наблюдений за тремя сезонами по гриппу в Канаде с интерпретацией в рамках гипотезы антигенного расстояния (ADH) обосновывается введение поправочного множителя в модель для оценки VE. Поправка учитывает наличие антигенной взаимосвязи между вакциной предыдущего сезона (V1), вакциной текущего сезона (V2) и циркулирующим эпидемическим штаммом (e).

**Результаты.** Найдена количественная взаимосвязь VE с AD, воспроизводящая результаты эпидемиологических наблюдений за двумя группами лиц: одна — только с текущей вакцинацией (0+V2), другая — с предшествующей и текущей (V1+V2) вакцинациями. Выявлено различие в чувствительности VE к разным показателям AD, позволяющее ограничиться ведущим показателем.

**Заключение.** Предложенная модель соотносит микробиологические показатели AD с эпидемиологической характеристикой VE. Модель расширяет анализ, позволяя использовать ее как средство оценки ожидаемых изменений VE в разных постановках эксперимента по проверке гипотезы ADH.

**Ключевые слова:** эффективность противогриппозной вакцины; гипотеза антигенного расстояния; вакцина предыдущего сезона; вакцина текущего сезона; эпидемический штамм; модель оценки эффективности вакцины.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Колесин И.Д., Житкова Е.М. Модель профилактической эффективности противогриппозной вакцины с поправкой на гипотезу антигенного расстояния. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(1): 15–18.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-15-18>

Поступила 18.08.2019  
Принята в печать 18.12.2019

## Model of Prophylactic Efficiency of Influenza Virus Vaccine Corrected to the Antigenic Distance Hypothesis

Igor D. Kolesin<sup>✉</sup>, Ekaterina M. Zhitkova

St. Petersburg State University, Saint-Petersburg 198504, Russia

The **aim** of the study is to find a quantitative relationship between antigenic distances (AD) and vaccination effectiveness (VE) and investigate the response of VE to changes in AD.

**Material and methods.** Through the epidemiological data of three influenza seasons in Canada, interpreted within the framework of the antigenic distance hypothesis (ADH), the introduction of the correction factor into the model for estimating VE was substantiated considering the antigenic relationship between the previous season vaccine (V1), the current season vaccine (V2) and the circulating epidemic strain (e).

**Results.** A quantitative relationship between VE and AD was found, reproducing the results of epidemiological observation of two groups of people: vaccinated in the previous and current seasons (V1+V2) and vaccinated only in the current season (0+V2). The difference in the response of VE to different indicators of AD was found and allowing to use only one significant indicator.

**Conclusion.** The model proposed relates the microbiological indicators AD with epidemiological characteristic of VE. The model extends the analysis, allowing to use it as an assessment tool for the expected changes in vaccine effectiveness in various settings of the ADH hypothesis experiment.

**Keywords:** effectiveness of influenza vaccine; hypothesis of antigenic distance; prior season's vaccine; current season's vaccine; epidemic strain; a model for evaluating the effectiveness of a vaccine.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Kolesin I.D., Zhitkova E.M. Model of Prophylactic Efficiency of Influenza Virus Vaccine Corrected to the Antigenic Distance Hypothesis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, Russian journal*. 2020; 97(1): 15–18. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-15-18>

Received 18 August 2019  
Accepted 18 December 2019

## Введение

Начиная с исследований Т.В. Hoskins и соавт. [1], замечено, что в ходе ежегодной противогриппозной вакцинации вакцина предыдущего сезона может негативно влиять на вакцину текущего сезона. В связи с этим эффективность ежегодной противогриппозной вакцинации стала подвергаться сомнению. Это мнение поддерживалось неоднократно отмеченным фактом снижения эффективности вакцины (VE) при повторной вакцинации [2–5].

Для изучения причин снижения эффективности была предложена гипотеза антигенного расстояния (ADH) [6], основанная на теории ассоциативной иммунологической памяти [7]. Согласно этой теории, с ростом отклонения вакцинного штамма текущего сезона (V2) от вакцинного штамма предшествовавшего сезона (V1) и при наличии несоответствия вакцинного штамма V2 эпидемическому ( $e$ ) растет отрицательное воздействие антител к V1 на антиген V2, а с этим падает профилактическая эффективность вакцины V2. В соответствии с этой гипотеза ADH полагала: отрицательное вмешательство противогриппозной вакцины V1 в защитное действие вакцины V2 может происходить, когда антигенное расстояние (AD) между V1 и V2 небольшое ( $V1 \approx V2$ ), но между V2 и текущим эпидемическим ( $e$ ) штаммом — большое ( $V2 \neq e$ ); отрицательное влияние наблюдается при  $V1 \neq V2$ . Результаты эпидемиологических наблюдений на протяжении трех сезонов [7] частично подтвердили эту гипотезу.

Наряду с эпидемиологическими экспериментами, гипотеза ADH проверялась на компьютерной модели [6], показавшей возможность негативного влияния антител к V1 на V2. Однако моделирование антигенной реакции проводилось на уровне организма. Было бы интересно обратиться непосредственно к данным эпидемиологических наблюдений [7] для выявления количественной взаимосвязи действующих факторов. Это позволит исследовать чувствительность профилактической эффективности вакцины к изменению AD и предложить меры,

содействующие дальнейшей проверке гипотезы ADH.

**Цель** данной статьи — найти количественную взаимосвязь AD с VE и исследовать чувствительность VE к изменению AD.

## Материал и методы

Для отыскания зависимости VE от AD используются данные эксперимента, приведенные в работе [7]. Они относятся к эпидемиям гриппа A(H3N2), проходившим в Канаде в сезонах 2010–2011, 2012–2013, 2014–2015 гг. VE оценивали для лабораторно подтвержденных случаев с помощью отрицательного теста.

Рассматривались две группы населения:

- вакцинированные в текущем, но не в предшествующем сезоне (0+V2);
- вакцинированные как в текущем, так и в предшествующем сезонах (V1+V2).

Возраст участников эксперимента составлял 9–65 лет, причем взрослых было большинство (86%).

VE определялась как:

$$VE = (1 - OR) \times 100\%,$$

где OR — статистический показатель («отношение шансов»), меняющийся от сезона к сезону.

По значениям OR для групп 0+V2 и V1+V2 получены значения VE в 2010–2015 гг. (табл. 1). При этом отмечено отсутствие воздействия V1 на V2 в первом сезоне, слабое — во втором и выраженное — в третьем.

Для оценки VE с поправкой на ADH предложена следующая модель:

$$VE = (1 - g \times \overline{OR}) \times 100\%,$$

где  $\overline{OR}$  — значение OR, соответствующее ситуации отсутствия воздействия V1 на V2;  $g$  — поправочный множитель для ситуации наличия, определяемый как:

$$g = (a + b \times r)/r_e$$

**Таблица 1. AD и VE в трех сезонах**  
**Table 1. AD and VE in three seasons**

Показатель Index	Сезон 2010–2011 гг. 2010–2011 season	Сезон 2012–2013 гг. 2012–2013 season	Сезон 2014–2015 гг. 2014–2015 season
$r$ (AD между V1 and V2) $r$ (AD between V1 and V2)	4	1	0
$r_e$ (AD между V2 and $e$ ) $r_e$ (AD between V2 and $e$ )	6	4	4
VE (0+V2), %	34	49	65
VE (V1+V2), %	34	28	–33
Воздействие Impact	Нет No	Слабое Weak	Выраженное Expressed

Параметры  $a$ ,  $b$  определяются по известным значениям  $r$ ,  $r_e$ , VE методом наименьших квадратов. Сравнение результатов моделирования выполнено для двух групп: 0+V2 и V1+V2. Для каждой из них найдены значения коэффициентов  $a$ ,  $b$ . Для этого, в соответствии с табл. 1, задается ряд VE (34, 49, 65%) — для случая 0+V2 — и ряд VE (34, 28, -33%) — для случая V1+V2. Последующее сравнение величин VE для этих случаев позволяет определить наличие или отсутствие негативного воздействия V1 на V2. Чувствительность VE к изменению  $r$ ,  $r_e$  определяется через частные производные от этих параметров.

### Результаты

Вычисления, выполненные для  $\overline{OR} = 0,66$ , дали для группы 0+V2:  $a = 2,1212$ ,  $b = 0,9697$ , а для группы V1+V2:  $a = 6,5921$ ,  $b = -0,2704$ . Модельные значения VE с этими значениями параметров  $a$ ,  $b$ , а также заключение о наличии или отсутствии воздействия V1 на V2 представлены в табл. 2.

### Обсуждение

Предложенная модель  $VE = (1 - g \times \overline{OR}) \times 100\%$ , в отличие от известной модели  $VE = (1 - \overline{OR}) \times 100\%$ , связывает микробиологические характеристики  $r$ ,  $r_e$  (AD) с эпидемической характеристикой VE, вычисляемой отдельно для случаев 0+V2 и V1+V2. При сопоставлении величин VE для этих случаев делается вывод о наличии или отсутствии воздействия V1 на V2.

Для дальнейшего сравнения выделим две ситуации. Одна относится к сезону 2010–2011 гг., где V1 не оказала никакого воздействия на V2. Это следует из равенства VE для двух групп: 34%. Другая ситуация относится к сезону 2014–2015 гг., когда V1, воздействуя на V2, настолько ухудшила дело, что OR превысило единицу, а величина VE стала отрицательной: -33% (группа V1+V2).

Из сравнения данных эксперимента (табл. 1) с результатами моделирования (табл. 2) видно, что в случае 0+V2 для всех сезонов наблюдается идеальное совпадение результатов модели с экспериментом, а в случае V1+V2 для двух последних сезонов наблюдается расхождение, вызванное, воз-

можно, неполной достоверностью данных для сезона 2014–2015 гг. (о чем отмечается в статье [7]). Модель подтверждает отсутствие воздействия V1 на V2 в сезоне 2010–2011 гг., т.к. величина 39% близка к величине 34% (хотя и не совпадает с ней, как это имеет место в эксперименте). Наличие воздействия в сезоне 2014–2015 гг. подтверждается с меньшей убедительностью: если эксперимент дает для этого сезона расхождение в эффективности вакцины 65% и -33%, то модель дает 65% и -9%. Для сезона 2012–2013 гг. эксперимент дал значения эффективностей 49% и 28% (наличие слабого воздействия V1 на V2), модель же дала большее расхождение: 49% и -4%.

Кроме того, отсутствие более точных данных по числу пожилых лиц среди взрослых (указанный в [7] процент 86% не ориентирует в этом) вносит свою погрешность в вычисления профилактической эффективности вакцины. При значительном повышении возраста участников и высоких значениях показателя  $r_e$  вычисления могли дать еще большее расхождение с экспериментом.

Следует отметить, что описанный эффект снижения профилактической эффективности вакцины исследовался в работе [8] на мышах, при этом были предложены три способа устранения этого эффекта, основанные на использовании адьювантов.

Исследуем характер влияния параметров  $r$ ,  $r_e$  на VE, т.е. чувствительность показателя VE к изменению каждого из них. Линейная зависимость VE от  $r$  и нелинейная от  $r_e$  (причем отрицательная от  $r$  и положительная от  $r_e$ ) говорит о том, что рост AD между вакцинными штаммами предшествующего и текущего сезонов ( $r$ ) вызывает линейный спад профилактической эффективности вакцины, а рост AD между вакцинным и эпидемическим штаммами текущего сезона ( $r_e$ ) — нелинейный. Чувствительность к изменению AD ( $r_e$ ) обратно пропорциональна квадрату величины  $r_e$ . Это позволяет говорить о незначительности влияния величины  $r_e$ , если она достаточно большая. Следовательно, при достаточно больших  $r_e$  можно сосредоточить внимание на изучении механизма изменения VE от  $r$ , а при достаточно малых — на изучении более сложного механизма зависимости VE от  $r$ ,  $r_e$ .

**Таблица 2. Профилактическая VE по сезонам, %**  
**Table 2. Preventive VE by season, %**

Показатель Index	Сезон 2010–2011 гг. 2010–2011 season	Сезон 2012–2013 гг. 2012–2013 season	Сезон 2014–2015 гг. 2014–2015 season
VE (0+V2)	34	49	65
VE (V1+V2)	39	-4	-9
Воздействие Impact	Нет No	Слабое Weak	Выраженное Expressed

## Заключение

На основе анализа данных наблюдений за VE и AD между вакцинными штаммами текущего и предшествующего сезонов, а также вакцинным и эпидемическим штаммами текущего сезона выявлена количественная взаимосвязь этих величин. Анализ чувствительности профилактической эффективности вакцины к изменению AD выявил возможность управлять экспериментом в зависимости от близости вакцинного штамма к эпидемическому.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hoskins T.W., Davies J.R., Smith A.J., Miller C.L., Allchin A. Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. *Lancet*. 1979; 1(8106): 33-5.  
DOI: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)90468-9](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)90468-9)
2. Bartoszko J.J., McNamara I.F., Aras O.A.Z., Hylton D.A., Zhang Y.B., Malhotra D., et al. Does consecutive influenza vaccination reduce protection against influenza: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018; 36(24): 3434-44.  
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.049>
3. Beyer W.E., de Buijn I.A., Palache A.M., Westendorp R.G., Osterhaus A.D. Protection against influenza after annually

- repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159(2): 182-8.  
DOI: <http://doi.org/10.1001/archinte.159.2.182>
4. Keitel W.A., Cate T.R., Couch R.B., Huggins L.L., Hess K.R. Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine*. 1997; 15(10): 1114-22.  
DOI: [http://doi.org/10.1016/s0264-410x\(97\)00003-0](http://doi.org/10.1016/s0264-410x(97)00003-0)
  5. Szilagyi P.G., Fairbrother G., Griffin M.R., Hornung R.W., Donauer S., Morrow A., et al. Influenza vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age during 2 influenza seasons: a case-cohort study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2008; 162(10): 943-51.  
DOI: <http://doi.org/10.1001/archpedi.162.10.943>
  6. Smith D.J., Forrest S., Ackley D.H., Perelson A.S. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96(24): 14001-6.  
DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.96.24.14001>
  7. Skowronski D.M., Chambers C., De Serres G., Sabaiduc S., Winter A.L., Dickinson J.A., et al. Serial vaccination and the antigenic distance hypothesis: effects on influenza vaccine effectiveness during A(H3N2) epidemics in Canada, 2010-2011 to 2014-2015. *J. Infect. Dis.* 2017; 215(7): 1059-99.  
DOI: <http://doi.org/10.1093/infdis/jix074>
  8. Kim J.H., Davis W.G., Sambhara S., Jacob J. Strategies to alleviate original antigenic sin responses to influenza viruses. *PNAS*. 2012, 109(34): 13751-8.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0912458109>

### Информация об авторах:

**Колесин Игорь Дмитриевич** — д.ф.-м.н., проф. кафедры управления медико-биологическими системами факультета прикладной математики — процессов управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 198504, Санкт-Петербург, Россия.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-3423>. E-mail: [kolesin\\_id@mail.ru](mailto:kolesin_id@mail.ru)

**Житкова Екатерина Михайловна** — к.ф.-м.н., научный сотрудник кафедры управления медико-биологическими системами факультета прикладной математики — процессов управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 198504, Санкт-Петербург, Россия.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5085-9003>. E-mail: [zhitkovakaterina@mail.ru](mailto:zhitkovakaterina@mail.ru)

**Участие авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### Information about the authors:

**Igor D. Kolesin** — D. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Department of Management of Biomedical Systems, Faculty of Applied Mathematics — Control Processes, St. Petersburg State University, 198504, St. Petersburg, Russia.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-3423>. E-mail: [kolesin\\_id@mail.ru](mailto:kolesin_id@mail.ru)

**Ekaterina M. Zhitkova** — Cand. Sci. (Phys.-Math.), researcher, Department of Management of Biomedical Systems, Faculty of Applied Mathematics — Control Processes, St. Petersburg State University, 198504, St. Petersburg, Russia.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5085-9003>. E-mail: [zhitkovakaterina@mail.ru](mailto:zhitkovakaterina@mail.ru)

**Contribution:** the authors contributed equally to this article.