

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Вакцинация против гриппа является наиболее стратегически оправданным способом защиты от гриппа, предотвращая гриппозную инфекцию, ее тяжелые осложнения, а также смягчая последствия эпидемий гриппа. Главная трудность борьбы с гриппом состоит в необходимости ежегодного обновления состава гриппозных вакцин в связи с постоянной изменчивостью вирусов гриппа. В последние годы активно разрабатывается идея создания универсальной вакцины против всех подтипов вируса гриппа А.

Ключевые слова: грипп, заболеваемость, группы риска, вакцины, вакцинопрофилактика.

O.S. KONSHINA, MD, M.K. YEROFYEVA, PhD in medicine A.N. NIKIFOROVA, V.L. MAKSAKOVA, Research Institute of Influenza, MH RF
PREVENTIVE VACCINATION AGAINST INFLUENZA TODAY

Influenza vaccination is the most strategically justifiable way to protect against influenza which allows to prevent influenza infection and its serious complications, as well as mitigate the impact of influenza epidemics. The main challenge in the fight against influenza is that influenza vaccine needs to be renewed annually due to year-to-year variability of influenza viruses. In recent years, the idea of a single vaccine against all A subtypes of the influenza virus has been actively studied.

Keywords: flu; morbidity; risk groups, vaccines, preventive vaccination.

До настоящего времени грипп остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения во многих странах мира. Вирусы гриппа циркулируют повсеместно при ежегодной частоте заболеваемости, оцениваемой в 5–20% у взрослых и 20–30% у детей [1, 2]. Опасность заболевания усугубляется тем, что вирус гриппа способен подавлять иммунные реакции организма и усиливать тяжесть хронических заболеваний, вызывая их декомпенсацию [3]. Экономический ущерб от эпидемий гриппа в различных странах составляет десятки миллиардов долларов.

ВОЗ считает вакцинацию единственной социально и экономически оправданной мерой борьбы с гриппом, основным звеном в программе профилактики гриппа и контроля за данной инфекцией. Вакцинация при совпадении вакцинных штаммов вируса гриппа с циркулирующими на 90% снижает заболеваемость гриппом, на 56% – заболеваемость другими ОРВИ, на 48% – число госпитализаций, связанных с осложнениями гриппа. Большинство органов общественного здравоохранения рекомендует проводить ежегодную вакцинацию людей с риском развития серьезных осложнений и возможных летальных исходов после инфицирования гриппом [4, 5].

ВОЗ считает вакцинацию единственной социально и экономически оправданной мерой борьбы с гриппом, основным звеном в программе профилактики гриппа и контроля за данной инфекцией

В России вакцинация против гриппа внесена в Национальный календарь профилактических прививок в соответствии с ФЗ РФ от 30 июня 2006 г. №91-ФЗ «О внесении изменений в ст. 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». Начиная с 2006 г. закупка вакцины против гриппа стала расходным обязательством федерального бюджета. В соответствии с приказом №125Н от 21.03.14 МЗ России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинации против гриппа подлежат: дети с 6 месяцев; учащиеся 1–11-го классов; обучающиеся в учреждениях профессионального образования и вузах; взрослые, работающие по отдельным профессиям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы); взрослые старше 60 лет; беременные женщины, лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в т. ч. с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением.

В настоящее время хроническую патологию рассматривают не как повод для отказа, а как показание для введения вакцин. В группу риска с 2014 г. внесены беременные, этому способствовала пандемия гриппа А(Н1N1) pdm 2009 г. В многочисленных наблюдениях показано, что при гриппе в период беременности более чем в 4 раза повышается риск тяжелого течения болезни, более чем в 7 раз – риск госпитализации беременной, на 30% увеличивается частота преждевременных родов и на 40%

возрастает частота родоразрешения путем кесарева сечения. Риск тяжелого течения пандемического гриппа A(H1N1)pdm при беременности возрастает в 13 раз [6–8]. Максимальный ежедневный прирост заболеваемости среди взрослых в разгар эпидемии составил 67,0%, в то время как среди беременных он достиг 111,4%. Частота госпитализации беременных, заболевших гриппом в III триместре, была сопоставима с частотой госпитализации лиц с хроническими заболеваниями в возрасте 15–44 лет (5,6–11,0 на 10 тыс.) [9–12].

В России для иммунизации против гриппа применяют живые (ЖГВ) и инактивированные (ИГВ) гриппозные вакцины отечественного и зарубежного производства.

В связи с наличием ряда противопоказаний ЖГВ не может применяться у детей младше 3 лет и иммунокомпromетированных лиц, для которых рекомендуется использовать субъединичные и расщепленные вакцины. В настоящее время для профилактики гриппа в подавляющем большинстве стран применяют инактивированные гриппозные вакцины (ИГВ), которые формируют преимущественно гуморальный иммунитет, обеспечивающий защиту от гриппа и имеют меньшее число противопоказаний, что делает возможным их применение не только для практически здоровых людей, но и для лиц, страдающих различными хроническими заболеваниями, а также для людей старше 65 лет. Выделяют три основных типа ИГВ: цельновирионные, расщепленные и субъединичные [16, 17].

Цельновирионные ИГВ содержат цельные вирусы гриппа, прошедшие предварительную инактивацию и очистку. Иммунологическая эффективность цельновирионных ИГВ в 2–3 раза выше, чем расщепленных и субъединичных вакцин, однако они более реактогенны.

Расщепленные (сплит) ИГВ вакцины содержат частицы разрушенного вируса – поверхностные – гемагглютинин и нейраминидазу и внутренние белки и не содержат реактогенных липидов. При парентеральном (внутримышечном) введении расщепленные ИГВ вызывают выработку высоких уровней сывороточных антител, преимущественно вирус-специфических иммуноглобулинов класса G (в первую очередь IgG1), а также IgM и IgA. Субъединичные ИГВ содержат очищенные поверхностные вирусные белки и максимально очищены от балластных белков. Основной недостаток субъединичных ИГВ связан с меньшей иммуногенностью по сравнению с цельновирионными и расщепленными вакцинами. Включение в состав вакцин адъювантов позволяет максимально снизить дозу вводимого антигена, что, в свою очередь, приводит к снижению реактогенности вакцинного препарата и значительно повышает его иммуногенность.

Поэтому в последние годы усилия ученых направлены на поиск эффективных адъювантов, способных повысить иммунный ответ, увеличить скорость его развития и длительность протективного иммунитета. В ведущих научных центрах мира активно проводятся исследования по изучению взаимодействия синтетических полимеров с макромолекулами биологического происхождения.

В России вакцинация против гриппа внесена в Национальный календарь профилактических прививок в соответствии с ФЗ РФ от 30 июня 2006 г. №91-ФЗ «О внесении изменений в ст. 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»

Данный подход открывает перспективу создания вакцин с синтетическим адъювантом, при производстве которых используется минимальное количество антигена, что позволит существенно уменьшить возможность побочных явлений, наблюдающихся обычно при недостаточной очистке. Кроме того, синтетические полимеры, связываясь с антигенами, сохраняют их нативную структуру.

Ежегодно вакцинируется от гриппа около 5% населения планеты, охват прививками лиц из групп риска составляет до 20%.

По оценке ВОЗ, для предотвращения эпидемии охват прививками против гриппа должен быть не менее 30 % населения, а в группах риска – не менее 75%. В Германии ежегодно вакцинируется 44% населения, в США – 48%, в Италии – 25%, в России – около 30% населения.

Несмотря на доказанную безопасность и иммуногенную активность гриппозных вакцин, главным критерием их качества является профилактическая эффективность, которая зависит от таких факторов, как степень антигенного соответствия вакцинных и эпидемических штаммов вируса; тип вакцины; антигенная нагрузка (для ИГВ) и биологическая активность (для ЖГВ); способ введения; кратность иммунизации. Наиболее важным является соответствие вакцинных и эпидемических штаммов. В зависимости от доминирующих возбудителей гриппа в предыдущий эпидемический сезон вакцинные штаммы частично или полностью ежегодно обновляются.

Рекомендации по составу вакцин против гриппа на следующий эпидемический сезон поступают из ВОЗ дважды в год: в сентябре – для Южного полушария, в

В соответствии с приказом №125Н от 21.03.14 МЗ России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинации против гриппа подлежат: дети с 6 месяцев; учащиеся 1–11-го классов; обучающиеся в учреждениях профессионального образования и вузах; взрослые, работающие по отдельным профессиям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы); взрослые старше 60 лет; беременные женщины, лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в т. ч. с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением.

В России для иммунизации против гриппа применяют живые (ЖГВ) и инактивированные (ИГВ) гриппозные вакцины отечественного и зарубежного производства

феврале – для Северного полушария. Эти рекомендации основываются на данных эпидемиологического наблюдения, анализе вирусологической и серологической характеристик вирусов, их антигенной и генетической эволюции, а также их географического распределения. Несмотря на расширение сети Глобального эпиднадзора за гриппом ВОЗ, особенно после пандемии гриппа A(H1N1) pdm 2009 г., предсказать за 6 мес., какие вирусы будут преобладать в следующем сезоне, является большой проблемой. Для достижения этой цели требуется более глубокое понимание связи между генетической и антигенной эволюцией вируса. Чтобы определить какие вирусы будут преобладать в следующем сезоне, необходимо проанализировать эволюционные траектории вирусных последовательностей с помощью секвенирования.

Именно в необходимости постоянно обновлять состав гриппозных вакцин и состоит главная трудность борьбы с гриппом. В 80-е гг. прошлого столетия отставание вакцинных штаммов от эпидемических встречалось довольно часто. К сожалению, подобное наблюдается и в настоящее время. В последние 12 лет, начиная с 2003 г., несоответствие вакцинных и циркулирующих штаммов было отмечено два раза для вируса A(H1N1): в 2007–2008 и в 2009 гг., для вируса A(H3N2) три раза: в 2011–2012, 2012–2013 и 2014–2015 гг. В странах Европы и Северной Америки, а также на территории Российской Федерации в эпидемический сезон 2014–2015 гг. преобладали вирусы гриппа A(H3N2). Большинство из них антигенно отличались от рекомендованного ВОЗ и включенного в состав вакцин для стран Северного полушария штамма A/Техас/50/2012(H3N2) и были более тесно связаны с вакцинным штаммом A/Швейцария/97 15 293/2013 (H3N2).

В связи с отмеченным антигенным несоответствием между циркулирующими и вакцинными штаммами A(H3N2) анализ эффективности вакцин против гриппа, проведенный в Канаде, Великобритании и США среди всего населения и среди госпитализированных пациен-

Несмотря на доказанную безопасность и иммуногенную активность гриппозных вакцин, главным критерием их качества является профилактическая эффективность, которая зависит от таких факторов, как степень антигенного соответствия вакцинных и эпидемических штаммов вируса; тип вакцины; антигенная нагрузка (для ИГВ) и биологическая активность (для ЖГВ); способ введения; кратность иммунизации. Наиболее важным является соответствие вакцинных и эпидемических штаммов

тов, показал значительное снижение защитного эффекта вакцин на 8, 16,8, 3,4 и 22% по сравнению с теми периодами, когда наблюдалось полное соответствие [34].

Для вирусов гриппа типа В несоответствие вакцинных и циркулирующих штаммов было отмечено три раза: в 2007–2008, 2008–2009 и в 2012–2013 гг. – и связано с включением в состав вакцины штамма другой линии. В течение последних 20 лет было признано существование двух антигенно различных линий гриппа В – Ямагатской и Викторианской, существенно отличающихся по антигенным и молекулярно-генетическим свойствам. Во время каждого сезона гриппа во всем мире обе линии циркулировали одновременно, при этом во время многих сезонов одна линия доминировала над другой.

Так, в эпидемический сезон 2008–2009 гг. в составе гриппозных вакцин присутствовал штамм В/Флорида/4/06 Ямагатской линии. В Санкт-Петербурге в феврале – апреле 2009 г. было зарегистрировано 26 вспышек гриппа и ОРВИ, в основном в организованных коллективах детей, подростков и молодежи, как среди непривитых, так и среди привитых.

Создание глобальных предсказаний для вирусов гриппа типа В особенно сложно, поскольку различные клоны могут преобладать или совместно циркулировать в различных регионах. Можно ожидать, что существующие тривалентные вакцины против сезонного гриппа могли бы быть улучшены включением штаммов гриппа В обеих линий и созданием тетравалентной вакцины против гриппа. Единственным клинически значимым изменением в производственном процессе между этими формами вакцин является добавление второго штамма В (альтернативной линии). В то же время создание четырехвалентных вакцин, содержащих штаммы вирусов гриппа Ямагатской и Викторианской линии в дополнение к штаммам вирусов гриппа А (H1N1) и А(H3N2), не решает проблему полностью, т. к. возможно появление дрейфовых вариантов.

Постоянная изменчивость поверхностных антигенов вируса гриппа – гемагглютинаина и нейраминидазы – вызывает необходимость ежегодных вакцинаций и обновления состава вакцин [35–37]. Сезонные вакцины, формируемые на основании рекомендаций ВОЗ, неэффективны в случае внезапного появления нового пандемического штамма, кардинально отличающегося от циркулирующего варианта. Специфический иммунитет, вырабатываемый после заболевания или вакцинации одним подтипом вируса гриппа А, слабо защищает от инфекции другим подтипом. Иммунитет к любому подтипу вируса гриппа А не защищает от вируса гриппа В, и наоборот: иммунизация против гриппа В неэффективна в отношении вирусов гриппа А. Создание универсальной противогриппозной вакцины, вызывающей широкий кросс-протективный долго действующий иммунитет, способный противостоять вирусам гриппа А и В всех известных подтипов, может решить эту проблему.

Все существующие противогриппозные вакцины направлены на создание иммунитета к глобулярной части гемагглютинаина. Основным маркером их иммуно-

генности являются титры антител, которые определяют в реакции торможения геагглютинации (РТГА) и реакции микронейтрализации (РМН). Пониманию тонких механизмов взаимодействия вирусов и иммунной системы макроорганизма, роли отдельных вирусных белков, пептидов в индукции или подавлении тех или иных медиаторов иммунного ответа способствовало развитие молекулярной биологии в последние годы [38]. Тенденция создания современных противогриппозных вакцин заключается в выборе и активации конкретных факторов иммунного ответа. В качестве антигенов для получения вакцин с широким спектром защиты используют консервативные эпитопы поверхностных белков. В последнее десятилетие активно разрабатывается идея создания универсальной вакцины против всех подтипов вируса гриппа А. Эпидемиологические наблюдения подтверждают реальность ее осуществления. Даже в периоды циркуляции вирусов с совершенно новыми для человеческой популяции поверхностными антигенами, во время пандемии гриппа, заболеваемость среди лиц старшего возраста в несколько раз меньше, чем среди детей и подростков. Матриксный белок М2 вируса гриппа А является одним из наиболее перспективных кандидатов для создания вакцины. В работах многих исследователей показано, что препараты, основанные на белке М2, не предотвращают заболевания, но обладают выраженным защитным действием, проявляющимся в снижении вирусной репликации в легких, в уменьшении тяжести заболевания и в предотвращении гибели животных. При появлении виру-

са с кардинально измененными поверхностными антигенами, т. е. при угрозе развития пандемии, вакцины на основе рекомбинантных белков, включающие консервативные эпитопы разных белков вируса гриппа, будут чрезвычайно востребованы. Универсальные вакцины особенно важны для праймирования неиммунных контингентов (дети) и вакцинации лиц, имеющих противопоказание к традиционным вакцинам.

Вакцинация против гриппа современными вакцинами, даже несмотря на несоответствие одного из трех штаммов, должна быть рекомендована, т. к. обеспечивает защиту по отношению к другим двум вирусам, которые соответствуют циркулирующим. Вакцинация против гриппа является наиболее стратегически оправданным способом защиты от гриппа — она безопасна, безвредна и эффективна, вакцинацию против гриппа можно и нужно рассматривать как средство предотвращения осложнений. В борьбе с гриппом реальной альтернативы вакцинации не существует [39].

ВОЗ поощряет инициативы по увеличению информированности медработников и общественности в отношении гриппа и вакцинации против гриппа, включая определение национальных задач программ иммунизации.

В кампаниях вакцинации должны быть предусмотрены меры по мобилизации работников здравоохранения, т. к. именно они имеют решающее значение в повышении уровня приемлемости вакцинации против гриппа среди лиц, подвергающихся риску тяжелого течения этой инфекции.



ЛИТЕРАТУРА

1. WHO position paper – Vaccines against influenza November 2012. Weekly epidemiological record, 47, 2012, 87:461–476. <http://www.who.int/wer>.
2. de Waure C, Veneziano MA, Caddeu C, Capizzi S, Specchia ML, Capri S, Ricciardi W. Economic value of influenza vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8(1):119-29.
3. Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedendener R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. Vaccine. 2013; 31(5):770-6.
4. Who Should Get Vaccinated Against Influenza. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved. 2013-04-07.
5. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. Vaccine. 1995; 13(4): 365-9.
6. Louie J, Acosta M, Jamieson D et al. Sever 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. New Eng. J. Med. 2010; 362 (1): 27–35.
7. World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A/H1N1.
8. Белокриницкая Т., Тарбаева Д., Трубицына А. Тяжелые формы гриппа у беременных: факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. Врач, 2, 2012: 32-36.
9. Костинов М.П., Кытько О.В., Афиногенова В.П. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010; 4: 50-53
10. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: A unique complexity. Am. J. of Reprod. Immunol. 2010; 63: 425-433.