

ГРИПП 2016 ГОДА

Начало 2016 г. было отмечено эпидемической циркуляцией вирусов гриппа и подъемом заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями на протяжении с 2-й и по 16-ю нед. года. Пик эпидемии пришелся на 4–5-ю нед. (25–31.01 и 01.02–07.02.2016), когда превышение эпидемических порогов было отмечено в 74 и 68 субъектах соответственно всех федеральных округов РФ с вовлечением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения. В структуре циркулирующих вирусов на высоте эпидемии преобладали вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 (82,0–85,0%), а к концу эпидемии зарегистрировано увеличение числа больных, вызванное вирусом гриппа В. Проводимая вакцинопрофилактика гриппа доказала свою эффективность. С учетом характеристик выделенных вирусов гриппа в состав вакцин против гриппа по рекомендации ВОЗ на 2016–2017 гг. были внесены изменения.

Ключевые слова: грипп, эпидемиология, профилактика.

T.N. BILICHENKO, MD
Research Institute of Pulmonology, FMBA of Russia
INFLUENZA: 2016 RESULTS

The beginning of 2016 was marked by an epidemic circulation of influenza viruses and a rise in the incidence of influenza and acute respiratory viral infections from the 2nd till the 16th week of the year. The epidemic peaked in week 4-5 (25-31.01.2016 and 01.02-07.02.2016) when the epidemic thresholds were exceeded in 74 and 68 subjects, respectively, in all federal districts of the Russian Federation, and all age groups were involved into the epidemic process. Among the circulating viruses, influenza A(H1N1)pdm09 was predominating (82,0–85,0%), and by the end of the epidemic the number of patients with influenza virus type B increased. Seasonal influenza vaccination has proved to be effective. Based on the characteristics of the isolated influenza viruses, the composition of influenza vaccines for 2016-2017 was changed as recommended by the WHO.

Keywords: influenza, epidemiology, prevention.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость людей гриппом наблюдается повсеместно, и пораженность ежегодно колеблется, по расчетам, от 5 до 10% среди взрослых и от 20 до 30% среди детей. С начала 2016 г. в России, как и в ряде других стран мира, отмечалась активизация вирусов гриппа (ВГ), что сопровождалось эпидемическим подъемом заболеваемости населения [1–3]. В России, по данным центров мониторинга гриппа ВОЗ, за первую неделю 2016 г. с 1 по 3 января были выделены следующие вирусы: А(H1N1)pdm09 A/South Africa/3626/2013 – 65% из всех выявленных случаев; А(H3N2) A/Hong Kong/4801/2014 – 12,5%; В/Brisbane/60/2008 (линия Victoria) – 12%; А(H3N2) A/Switzerland/9715293/2013 – 7%; В/Phuket/3073/2013 (линия Yamagata) – 3%; А(H3N2) A/Samara/73/2013 – 0,5%.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Вирусы гриппа А и В являются важными возбудителями респираторных заболеваний человека. ВГ представляют род Orthomyxovirus в составе семейства Orthomyxoviridae. По различию специфических антигенов нуклеопротеина (НП) и матриксного белка они делятся на 3 типа: А (1933), В (1940) и С (1949). Оба типа вирусов (и А, и В) вызывают сезонные эпидемии гриппа, а с межсезонья – спорадические случаи и вспышки. В умеренном климате сезонные эпидемии обычно наблюдаются зимой, в то время как в тропических регионах грипп может наблюдаться в течение всего года. ВГ типа А описаны по номенклатуре, включающей биологического хозяина, географическое происхождение, номер штамма и год его выделения. Вирусы гриппа А делятся на подтипы по раз-

ным белкам на их поверхности: гемагглютинин (Н) и нейраминидаза (N). Антигенная классификация по поверхностным белкам Н и N дана в скобках, например А/Гонконг/1/68(H3N2). Вместе с тем H5N1-вирус имеет H5- и N1-белок, а H7N9 – H7- и N9-белок. Возможно много комбинаций Н- и N-белков. Всего насчитывается 17 антигенных подтипов гемагглютинина (H1–H17) и 10 подтипов нейраминидазы (N1–N10) [4]. Тип А: наиболее опасный тип вируса, который дает вспышки каждые 2–3 года, способен к мутации с образованием нового штамма, тяжелые симптомы болезни с высокой лихорадкой, может быть причиной смерти и, кроме человека, может поражать некоторых животных, птиц, свиней, лошадей. Среди штаммов вируса гриппа В и С подтипы не выделяются, т. к. вариантов антигенов Н и N у них значительно меньше. Все подтипы вируса гриппа обнаруживают только у водоплавающих птиц.

Среди людей широко распространены подтипы гриппа А, которые в настоящее время циркулируют: H1N1, H1N2- и H3N2-вирусы. Тип В менее тяжелый, чем тип А, поражает ранее не болевших детей, дает небольшие вспышки, формирует иммунитет, мутации редкие.

Вирусами гриппа А(H5N1), А(H7N7), А(H7N9) и А(H9N2) болеют птицы, и при контакте от них человек может заболеть «птичьим гриппом».

Пандемический вирус гриппа 2009 г. А(H1N1) имел характеристики, которые ранее не встречались, был чрезвычайно заразен и вызвал пандемию гриппа. Этот вирус очень опасен, т. к. дает значительное число осложнений гриппа. Пандемический вирус А(H1N1)pdm09 с 2009 г. в настоящее время свободно циркулирует среди людей как сезонный вирус гриппа.

Первая пандемия гриппа была в 1918–1919 гг. «Испанский грипп» был причиной 20–50 млн смертей в мире. Значительные пандемии были в 1957 и 1968 гг., но с меньшим количеством летальных исходов.

Вирус гриппа А уникально приспособлен к размножению в клетках человека, животных и птиц благодаря своей структуре: 1) односетевая сегментированная РНК, каждый сегмент которой имеет самостоятельную транскрипцию РНК вируса гриппа, что способствует реассортации РНК частиц разных вирусов; 2) мембрана вируса из 2 липидных слоев, которая формируется за счет клетки хозяина и состоит из матричного белка мембраны – М1 и трансмембранного белка (только в типе А – М2); 3) типоспецифический антиген НР, по которому разделяют вирусы гриппа на типы А, В и С; 4) матричные полипептиды Р, ассоциированные с НР, осуществляют РНК-транскрипцию вириона (полимеразы PA, PB1, PB2); 5) большой гликопротеид гемагглютинин (Н), который осуществляет адсорбцию вирионов на клеточных рецепторах мембраны клетки и синтезируется как отдельный первичный продукт одного гена. У человека, свиней и лошадей наибольшее значение имеют три подтипа Н: Н1, Н2 и Н3; 6) полипептид нейраминидазы (N) является гликопротеидом с субъединицами, он обладает способностью нарушать поверхностные гликопротеиды клеток. У человека, свиней и лошадей наибольшее значение имеют два подтипа N: N1 и N2, 7) неструктурные белки (NS1 и NS2) направлены на локальное подавление системы интерферона и создание местной иммуносупрессии.

Вирусы гриппа обладают способностью к изменчивости поверхностных гликопротеидов (Н и N) и относительно низкой иммуногенностью. Частичная антигенная изменчивость поверхностных гликопротеидов (например, обусловленная точечными мутационными процессами), называемая антигенным дрейфом, является причиной развития эпидемии каждые 2–3 года. Крупная или полная замена одного подтипа Н (реже N) на другой, называемая шифтом, приводит к развитию пандемии гриппа. Ядерная фаза репликации вирусов гриппа зависит от ДНК клетки хозяина, фрагментарность их генома обуславливает аномальную склонность к рекомбинации и генетическим пересортировкам. Генетическая рекомбинация между вирусом гриппа А человека и животных или птиц прослеживается каждые 10 лет. Вирус гриппа типа В не демонстрирует антигенные шифты из-за отсутствия резервуара гриппа среди животных и не подразделяется на подтипы. Однако одновременная циркуляция 2 различных антигенных линий гриппа В (Виктория и Йамагата) была зафиксирована во многих территориях мира [5].

Грипп – воздушно-капельная инфекция. Пути заражения: воздушно-капельный, контактный, контактно-бытовой. Входные ворота – эпителий респираторного тракта. Схема развития инфекции следующая: после проникновения вируса гриппа в дыхательные пути гемагглютинин (НА) вируса активируется протеазами хозяина и связывается с сиаловой кислотой эпителиальной клетки, методом эндоцитоза проникает внутрь клетки, где происходит размножение и сборка вирионов за счет структур клетки хозяина, транспортировка вирионов на поверхность

клетки, в оболочке которой находятся Н-, N- и М2-каналы. После сборки вирионов нейраминидаза (NA) разрушает мостик с поверхностью клетки и сиаловой кислотой и высвобождает новые вирусы.

Инкубационный период при гриппе колеблется от 1-го до 4 дней, в среднем составляя 2 дня. У младенцев и детей раннего возраста передача выделяемых вирусов может начаться перед самым началом появления симптомов и продолжаться в течение 2 нед. после начала заболевания, тогда как у взрослых выделение вируса обычно непродолжительное. Дети, посещающие дошкольные учреждения и школы, являются важным источником распространения гриппа среди населения [6].

Клинические синдромы у больного гриппом связаны с поражением эпителия респираторного тракта, подавлением функции макрофагов и Т-лимфоцитов, развитием вторичной бактериальной инфекции, вирусемии, токсикокоза с поражением капилляров, нейротоксическим синдромом. По данным 2009 г., среднетяжелое и тяжелое течение гриппа среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью, встречалось в 76% случаев [6–8].

Среди людей широко распространены подтипы гриппа А, которые в настоящее время циркулируют: H1N1-, H1N2- и H3N2-вирусы. Тип В менее тяжелый, чем тип А, поражает ранее не болевших детей, дает небольшие вспышки, формирует иммунитет, мутации редкие

Ранняя диагностика гриппа имеет большое значение для правильного лечения и своевременной оценки эпидемиологической ситуации. Специфическая диагностика гриппа основана на выделении вируса гриппа из культуры клеток (оптимально в течение 3 дней от начала болезни), индикации и детекции вирусной нуклеиновой кислоты из мазков с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени (оптимально в течение 7 дней от начала болезни), быстром диагностическом тесте на наличие антигена вируса гриппа отпечатков и смывов со слизистой зева, носоглотки и мокроты с помощью иммунофлюоресцентного или иммуноферментного методов. Специфичность этих тестов составляет приблизительно 90–95%, а их чувствительность – приблизительно 50–70% в сравнении с культуральным методом или ОТ-ПЦР. Однако чувствительность варьирует, и в целом она выше у детей, чем у взрослых, и выше при гриппе А, чем при гриппе В [9, 10].

Если у пациента тяжелое течение гриппа, то для исследования может быть взят аспират из нижних отделов дыхательных путей, который следует хранить в холодильной камере и исследовать в течение 48–72 ч, а при невозможности исследования заморозить и хранить при температуре -70 °С. Серологические исследования показывают увеличение титра IgG-антиН и комплементсвязывающих антител в 4 и более раза в течение 10–14 дней и свидетельствуют о перенесенном гриппе. Если генети-

ческие маркеры значимого вируса не могут полностью объяснить тяжесть клинических проявлений гриппа, то необходимо проводить вирусологическое исследование как можно раньше, чтобы выявить новый штамм вируса для создания вакцины, его тестирование по стандартному репрезентативному набору антител, а также определить генетические маркеры резистентности вируса к противовирусным препаратам [11].

Грипп дает ряд осложнений со стороны респираторной системы: пневмония первичная и вторичная бактериальная, обычно вызываемая *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Staphylococcus aureus*, является частым осложнением гриппа, особенно у лиц преклонного возраста и лиц с определенными хроническими заболеваниями, эмпиема плевры, абсцесс легких, круп, бронхолит, обострение хронических болезней легких, острый респираторный дистресс-синдром, молниеносная форма гриппа с летальным исходом. Вакцинация против *Pneumococcus* пациентов с повышенным риском заболевания и лечение тяжелого заболевания противовирусными и антимикробными препаратами могут снизить смертность от ассоциированных с гриппом респираторных инфекций [4, 12–14]. Кроме того, при гриппе имеют место и нереспираторные осложнения: фебрильные судороги, синдром токсического шока с энцефалопатией и дистрофией печени (синдром Рейе), сепсис, миозит и миоглобурия, миокардит, острый средний отит, менингит и другие неврологические осложнения, включая синдром Гийена – Барре, поперечный миелит и энцефалит, риск развития умственной недостаточности при воздействии вируса на плод во II триместре беременности. Частота осложнений у заболевших гриппом достигает 30% [7].

Для профилактики распространения гриппа большое значение имеют общие санитарно-гигиенические мероприятия, направленные на снижение распространения гриппа (отделение больного от здоровых, ношение маски, мытье рук, влажная уборка помещений, где находится больной гриппом) и своевременное лечение с применением противовирусных лекарственных средств. Имеется 2 классических антивирусных препарата для применения при гриппе: (i) ингибиторы трансмембранных ионных каналов (протеин М2) (амантадин, римантадин) и (ii) ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир и недавно появившиеся – перамивир и ланинамивир) [4]. ВОЗ рекомендует ингибиторы нейраминидазы как препараты первого ряда для лечения, требующего антивирусной терапии, т. к. циркулирующие в настоящее время вирусы резистентны к М2-ингибиторам. Устойчивость пандемического ВГ А(Н1N1)2009 к адамантану в 2009–2010 гг. достигала 73%, но ВГ сезонный сохранял чувствительность.

Лицам повышенного риска ингибиторы М2 должны назначаться в самом начале заболевания. Из ингибиторов N наиболее широко применяется осельтамивир, при этом собраны данные по его безопасности, в т. ч. при лечении детей раннего возраста и беременных женщин. Раннее и широкое применение ингибиторов N ассоциируется со снижением числа госпитализаций и снижением смертности, особенно в период пандемии 2009 г. [12, 13].

Осельтамивир карбоксилат – это активный метаболит осельтамивира – селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа, что ограничивает проникновение вируса в клетку, выход вириона из клетки по окончании цикла размножения и поражения новых клеток вирусом гриппа А и В. Устойчивость к Тамифлю вирусов гриппа А(Н1N1) – 58,3% (кроме А(Н1N1)2009) и А(Н3N2) – 21,0%. Занамивир применяется для лечения гриппа А и В у людей в возрасте 7 лет и старше. При применении этих препаратов установлены побочные эффекты: при приеме осельтамивира – тошнота, рвота и диарея. Занамивир не рекомендован пациентам с астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и другими заболеваниями легких и сердечно-сосудистой системы.

Эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ в целом в России зарегистрирован на 2-й календарной неделе 2016 г. (11–17.01.2016) в 13 субъектах Российской Федерации (РФ) [2]. Пик эпидемии пришелся на 4–5-ю нед. (25–31.01.2016 и 01.02–07.02.2016), когда превышение эпидемических порогов было отмечено в 74 и 68 субъектах соответственно всех федеральных округов РФ с вовлечением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения. В структуре циркулирующих вирусов преобладали вирусы гриппа А(Н1N1)2009 (82,0–85,0%).

Снижение активности эпидемического процесса отмечалось к 8-й нед. и 16-й нед. не превышало пороговый уровень. В структуре респираторных вирусов преобладали вирусы негриппозной этиологии (65%), а среди вирусов гриппа доминировал вирус гриппа В.

По данным Центра экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭП), на сотрудничающих с ЦЭЭГ территориях в 10 городах РФ превышение эпидемического порога заболеваемости ОРВИ по отношению к среднему показателю по РФ (69,3 на 10 000 населения) регистрировали с 3-й (83,1 на 10 000 населения) по 7-ю нед. (76,4) 2016 г.; максимальные показатели были отмечены на 4-й нед. 2016 г. (136,6), что было значительно выше, чем в предыдущем сезоне (105,7) (рис. 1, 2) [3].

Частота положительных на грипп проб составила 21,6%, при этом более часто грипп детектировали методом ПЦР; эффективность изоляции в чувствительных культурах (МДСК и куриных эмбрионах) также была высокой – 31,8%, что связано с предварительным отбором положительных проб для выделения в чувствительных системах (по данным ПЦР) (рис. 3) [3]. Данные обнаружения вирусной РНК, антигенов и выделения штаммов подтверждены с помощью серодиагностики: частота диагностических приростов титров антител к вирусу гриппа А(Н1N1)pdm09 составила 32,4%, гриппа В – 2,0%.

На пике заболеваемости гриппом и ОРВИ зарегистрировано максимальное количество случаев внебольничной пневмонии (ВП) – 23–26 случаев в неделю, что превысило уровень 2015 г. в 1,9–2,3 раза и выше среднего многолетнего уровня (за 4 года) на 45–56%. При этом около 1% заболеваний закончились летальным исходом, что превысило средние многолетние уровни на 11–36% [2].

С декабря 2015 г. в ЦЭЭГ поступила информация и секционные материалы от 92 пациентов с летальными

исходами после перенесенных тяжелых острых респираторных заболеваний: из Москвы (46), Оренбурга (10), Владимира (11), Тулы (15), Биробиджана (1), Пензы (3) и Ярославля (6). В материалах от пациентов из Москвы и Тулы (58) РНК вируса гриппа A(H1N1)pdm09 была детектирована методом ПЦР в 64% [3]. Результаты генетического анализа гемагглютинина (НА), полученные в совместных исследованиях эпидемических штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, выделенных в Москве и Санкт-Петербурге в декабре 2015 г. – январе 2016 г., сотрудниками ФГБУ «НИИ гриппа», а также зарубежными коллегами, показали, что в популяции этого вируса появились два новых субклада в кладе 6В (6В1 и 6В2).

Остальные города передали материалы, где была предварительно выявлена РНК вируса гриппа A(H1N1)pdm09. Средний возраст погибших составил 54,5 года (от 29 до 86 лет, один ребенок в возрасте 4 лет), 55,0% составили мужчины, среднее число дней до летального исхода – 10,9 (от 5 до 32). Ни в одном из случаев пациенты не получали ранней противовирусной терапии, а также не были привиты против гриппа.

Тяжелые формы заболевания у вакцинированных против гриппа отсутствовали, что подтверждает эффективность иммунизации. Летальность была обусловлена сопутствующими заболеваниями и поздним обращением за медицинской помощью. В ходе подготовки к эпидемическому сезону 2015–2016 гг. было привито 44,9 млн человек, что составляет 31,3% общей численности населения страны.

Данные центров мониторинга гриппа в России согласуются с информацией Национальных центров гриппа из 96 стран [1]. На период с 22.02–06.03.2016 в них исследовали 159 429 лабораторных образцов, среди которых 47 202 были положительны на вирус гриппа, среди них 35 026 (74,2%) были типированы как грипп А и 12 176 (25,8%) – как грипп В. В 15 851 случаях (87,3%) подтипом вируса гриппа был A(H1N1)pdm09 и 2 300 (12,7%) – грипп A(H3N2). Среди вирусов В 588 (25,2%) приходилось на линию В-Yamagata и 1 747 (74,8%) – на линию В-Victoria.

Рисунок 1. 18.01–24.01.2016 в России. Данные центров мониторинга гриппа ВОЗ в России (WHO NIC at Research Institute of Influenza and D.I. Ivanovsky Institute of Virology)

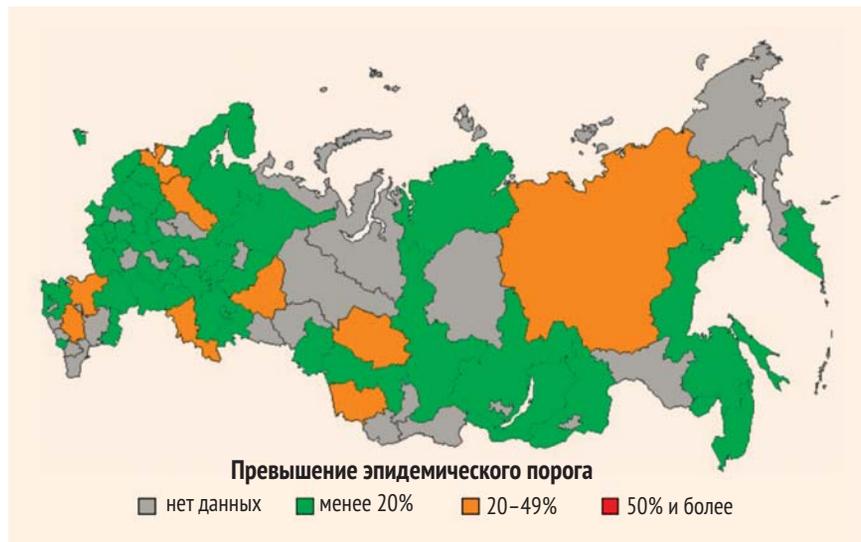


Рисунок 2. Динамика средних показателей заболеваемости гриппом и ОРВИ по совокупному населению на 10 опорных базах ЦЭЭГ в сезонах 2014–2015 и 2015–2016 гг.

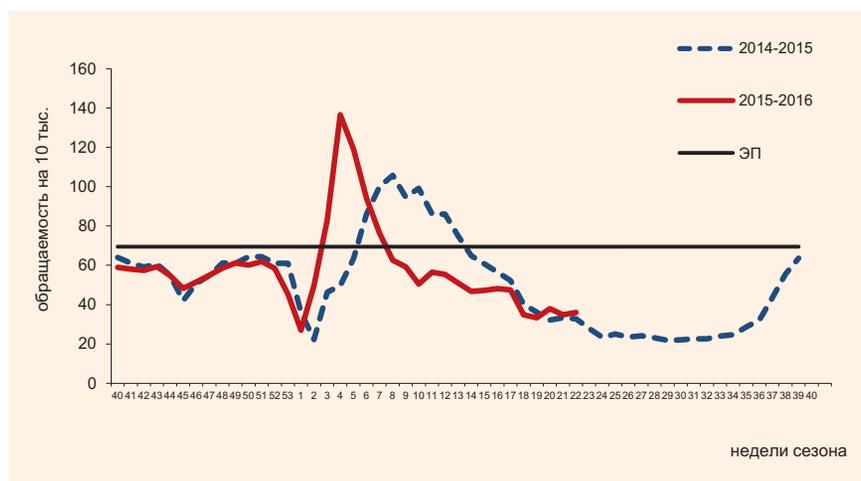
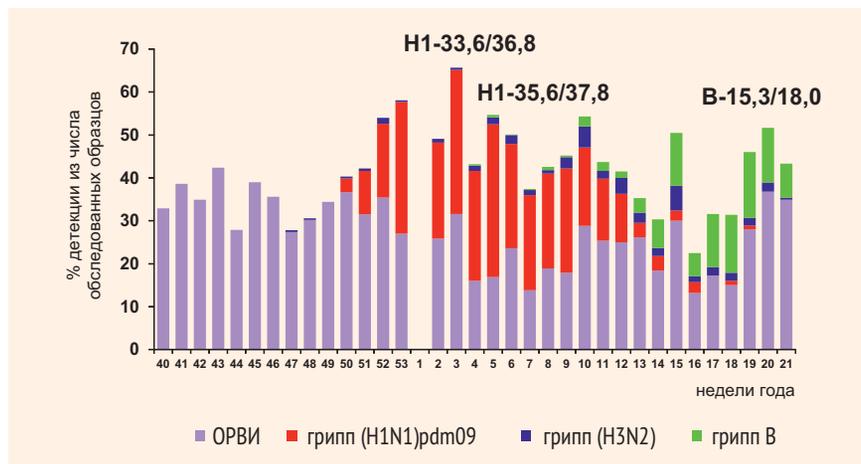


Рисунок 3. Динамика обнаружения вирусов гриппа А и В в клинических материалах в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. в ЦЭЭГ и на его опорных базах



Для того чтобы добиться оптимальной эффективности вакцины против вирусов, преобладающих как в Северном, так и Южном полушарии, антигенная структура вакцин пересматривается дважды в год и конкретизируется в соответствии с антигенной характеристикой циркулирующих вирусов гриппа, определенных ВОЗ в рамках глобальной системы эпиднадзора за гриппом (GISRS). Последние рекомендации ВОЗ можно найти по адресу: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/index.html>.

Вакцинация против гриппа – надежный способ защиты против опасной вирусной инфекции, а вакцинация против пневмококка – снижает риск заболевания пневмококковой пневмонией и другими пневмококковыми инфекциями (отит, заболевания нижних дыхательных путей, менингит и др.). На эпидемический сезон 2016–2017 гг. для стран Северного полушария Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендуется 3-валентная вакцина против гриппа, содержащая следующие штаммы: А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm-подобный вирус, А/Гонконг/4101/2014 (H3N2)-подобный вирус, В/Брисбен/60/2008-подобный вирус. В 4-валентную вакцину рекомендовано ввести дополнительный штаммы В/Phuket/3073/2013-подобного вируса гриппа [13].

С целью профилактики гриппа на территориях Российской Федерации регулярно проводится вакцинопрофилактика среди населения групп повышенного риска заболевания и тяжелого течения гриппа, которые представлены в национальном календаре прививок (табл.). Повышенный риск тяжелого течения гриппа имеют дети до 5 лет и взрослые старше 65 лет (риск летальных исходов в 11,3 раза выше, чем среди всего населения), беременные женщины (риск тяжелого гриппа в 4,3 раза выше), лица, имеющие хронические заболева-

Таблица. Национальный календарь профилактических прививок РФ.

Приказ МЗ РФ №125н от 21 марта 2014 г. (с изменениями 2016 г.)

<p>Вакцинация против гриппа в соответствии с инструкциями по применению вакцин ежегодно данным категориям граждан</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Дети с 6 месяцев, учащиеся 1–11 классов. • Студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений. • Взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы). • Взрослые старше 60 лет. • Беременные. • Лица, подлежащие призыву на военную службу. • Лица с хроническими заболеваниями, в т. ч. с заболеваниями легких, метаболическими нарушениями и ожирением, больные сердечно-сосудистыми заболеваниями
<p>Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям</p>	
<p>Против пневмококковой инфекции</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Дети в возрасте с 2 до 5 лет. • Взрослые из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, а также лиц старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких

ния. Быстро распространяется инфекция в организованных коллективах, у медицинских работников и среди работников сферы обслуживания [4].

Недавно проведенный систематический анализ позволил рассчитать общую заболеваемость при гриппе среди не привитых медработников, которая составила 18,7% (95% ДИ 16–22%) за сезон, 7,5% из которых сопровождалось проявлением симптомов [8]. Кроме того, медработники могут играть ключевую роль в распространении нозокомиальной инфекции гриппа среди пациентов высокого риска, находящихся на лечении.

Заболеваемость гриппом работников предприятий и других организованных коллективов опасна в связи с быстрым распространением инфекции. Затраты работодателя в связи с гриппом включают расходы на отсутствие работника (абсентеизм), а также презентеизм (выход на работу больным). С непривитыми работниками с гриппоподобными заболеваниями связано 45% всех дней заболеваемости во время сезона гриппа, 39% всех дней отсутствия на работе и 49% всех дней снижения производительности труда, связанных с болезнью [15, 16]. Вакцинация сотрудников Российских железных дорог позволила снизить число случаев острых респираторных заболеваний (любой этиологии) (ОРЗ) на 70,4%, в 3,4 раза уменьшилась заболеваемость острыми респираторными заболеваниями, а длительность случая ОРЗ – на 74,4% и пребывания на больничном листе – на 80,8%. Длительность отсутствия сотрудников на работе снизилась в 5 раз [15].

Примерно 80% работающих отмечают, что после перенесенного гриппа эффективность их работы по возвращении на рабочее место заметно снижается [17]. По данным Центра НИИ эпидемиологии, ежегодно экономический ущерб от гриппа в России оценивается в сумму свыше 10 млрд руб. Экономический ущерб от одного случая гриппа составляет 3,7 тыс. руб., ОРВИ – 3 тыс. руб. Гриппоподобная заболеваемость (ГПЗ) у вакцинированных на промышленном предприятии составляет 8,13%, у невакцинированных – 30,31%. Пропуск рабочих дней в связи с ГПЗ от всей заболеваемости – 58,54% у привитых и 71,34% у непривитых. Вакцинация финансово выгодна для работодателя, т. к. дает экономию до 53,00 долл. на каждого привитого сотрудника при рассмотрении только трудозатрат. Экономия увеличивается до 899,70 долл. при учете также операционной прибыли на каждого сотрудника [18]. Вакцинация против гриппа здоровых взрослых по месту работы имела выраженное влияние на снижение заболеваемости ГПЗ и снижение количества дней нетрудоспособности.

Для вакцинопрофилактики в России имеются трехвалентные инактивированные вакцины (ТИВ) против гриппа, которые содержат части убитого вируса трех штаммов (два А и один В): цельновирсионные, субъединичные, расщепленные [18, 19].

Цельновирсионные вакцины представлены Грипповаком. Цельноклеточные и живые вакцины обладают хорошей способностью формировать иммунитет против гриппа, наиболее реактогенны, особенно у маленьких детей, поэтому применяются только у ограниченных групп взрослого населения.

Субъединичные вакцины содержат поверхностные белки гемагглютинин и нейраминидазу: Гриппол, Гриппол Плюс, Совигрипп (с 18 лет), Инфлювак, Агриппал, Инфлексал В.

Расщепленные вакцины содержат внутренние белки (типоспецифические антигены) и поверхностные белки гемагглютинин и нейраминидазу – Ваксигрип, Бегривак, Флюарикс, Флюваксин, Ультрикс, Грифор. По иммуногенности и реактогенности вакцины сопоставимы между собой [4, 16]. Сплит-вакцину получают путем расщепления вируса. В результате высвобождаются структурные белки вирусного матрикса и нуклеокапсида. Такие вакцины содержат все внутренние и поверхностные антигены, необходимые для адекватной индукции иммунитета, при этом в них нет реактогенных липидов. Сплит-вакцины менее реактогенны, чем цельновирионные, и в связи с этим разрешены к применению у детей начиная с 6-месячного возраста.

Внутренние антигены вируса гриппа – иммунодоминантные фрагменты М (матриксного) и N (нуклеокапсидного) белков вириона содержат т. н. консервативные антигенные детерминанты, являющиеся общими для штаммов, принадлежащих к одному типу. В этой связи биологическая значимость присутствия консервативных внутренних антигенов в вакцине очень велика, поскольку именно они индуцируют (хотя и со слабой степенью иммуногенности) образование антител, способных к перекрестной нейтрализации неблизкородственных штаммов диких вирусов. Это обстоятельство в какой-то мере объясняет более высокую профилактическую эффективность сплит-вакцин у детей (которые иммунны против ограниченного числа штаммов) по сравнению с субъединичными вакцинами, в составе которых внутренние антигены полностью отсутствуют.

Субъединичные вакцины содержат только гемагглютинин и нейраминидазу (иногда в сниженных дозировках).

По сравнению со сплит-вакцинами системные и местные реакции выражены в равной степени (поскольку, как и сплит-вакцины, субъединичные вакцины не содержат реактогенных липидов), однако при этом субъединичные вакцины менее иммуногенны (из-за отсутствия внутренних белков вириона) и их эффективность оценивается на 10–15% ниже, чем у сплит-вакцин, для всех групп населения.

В целом вакцины ТИВ считаются безопасными, хотя временные местные реакции в месте введения препарата встречаются часто (>1/100), а повышение температуры, миалгия, общее недомогание и другие системные побочные проявления могут наблюдаться у лиц, ранее не подвергавшихся воздействию вакцинных антигенов гриппа, таких как дети раннего возраста [4]. При исследовании, включавшем 791 здорового ребенка в возрасте от 1 года до 15 лет, поствакцинальное повышение температуры наблюдалось у 12% детей в возрасте 1–5 лет, у 5% – в возрасте 6–10 лет и у 5% – в возрасте 11–15 лет. В целом такие побочные проявления встречаются реже у взрослых.

Беременные женщины должны быть вакцинированы ТИВ на любой стадии беременности. Эта рекомендация основана на данных о наличии значительного риска развития тяжелого заболевания у лиц этой группы и данных о том, что вакцина против сезонного гриппа безопасна для вакцинации на протяжении беременности и эффективна для предотвращения гриппа у женщин, а также их младенцев, среди которых бремя болезни также высокое [4, 19]. Когда вакцинные штаммы строго соответствуют циркулирующим вирусам гриппа, степень эффективности среди лиц моложе 65 лет обычно колеблется от 70 до 90%, тогда как эффективность ТИВ по защите от гриппа среди лиц в возрасте 65 лет и старше выше среднего, независимо от места, населения и структуры исследования.



ЛИТЕРАТУРА

- WHO Global Influenza Surveillance and Response System, and influenza reports from WHO Regional Offices and Member States. Influenza update – 259. 21 March 2016, Update number 259, based on data up to 06 March, 2016.
- Главный государственный санитарный врач Российской Федерации. Постановление. 03.06.2016 «О мероприятиях по профилактике гриппа и респираторно-вирусных инфекций в эпидсезоне 2016–2017 годов».
- Информационное письмо Центра экологии и эпидемиологии гриппа, Национального центра по гриппу, сотрудничающего с ВОЗ, Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России о заболеваемости гриппом и ОРВИ в России и мире в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. (с 40-й нед. 2014 г. по 21-ю нед. 2016 г.).
- Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 23 ноября 2012 г., 1987 г., 47, 2012, 87: 461–476. Режим доступа: <http://www.who.int/wer>, свободный.
- Belshe RB et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*, 2010, 28: 2149–2156.
- Fiore AE et al. Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, 2010, 59(RR 08): 1–62.
- Биличенко Т.Н., Попова Л.С., Бикбулатова А.Г., Гриценко Л.В., Трофимчук Н.К., Ушакова Т.Ф., Рудакова Л.П. Особенности течения гриппа, вызванного новым вирусом А/Н1N1/CA/2009, у больных в амбулаторной практике. *Пульмонология*, 2012, 4: 56–61.
- Kuster SP et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoSOne*, 2011, 6: e26239.
- Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva, World Health Organization, 2011. Available from http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090_eng.pdf; accessed November 2012.
- Centers for disease control and prevention, 2010. Seasonal influenza. Rapid diagnostic testing for influenza. Available from <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm>; accessed November 2012.
- Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. World Health Organization, 2013. 84 s.
- Yu H et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *British Medical Journal*, 2010, 341: 4779.
- Зайцев А.А. Современный взгляд на режимы антибактериальной терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. *РМЖ*, 2016, 12: 786–790.
- World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016–2017 northern hemisphere influenza season. 25 February 2016.
- Атьков О.Ю., Азаров А.В., Жуков Д.А. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против гриппа. *Вакцинация*, 2008, 4(54): 13–16.
- Terajima M et al. *J Virol.*, 2008, 82: 9283–9287
- Бурцева Е.И. и соавт. Защитная эффективность инактивированных гриппозных вакцин у лиц пожилого возраста. *Вакцинация*, 2000, 5(11): 8–9.
- Bridges CB et al. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, PA. WB Saunders Company, 2008: 258–290.
- Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных. Под ред. академика РАН, профессора О.И. Киселева. СПб., 2014.