

Какая стратегия остановит грипп

О. В. ШАМШЕВА

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
МЗ РФ, Москва

Вакцинопрофилактика является по существу единственной мерой, благодаря которой появляется реальная возможность ликвидировать инфекционное заболевание. И грипп не является исключением. Высокая изменчивость вируса гриппа А/Н1N1, который вызывает пандемии и большинство эпидемий, является проблемой создания эффективных этиотропных средств лечения и противогриппозных вакцин. Появление новых технологий изготовления вакцин — такие как генно-инженерная ЛНК-технологии

ilar papers at core.ac.uk

только такая стратегия позволит остановить гриппозную инфекцию.

Ключевые слова: грипп, вирус гриппа, вакцинация, вакцинопрофилактика, эпидемия

Which Strategy will stop Flu

O. V. Shamsheva

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health, Moscow

Vaccine is essentially the only measure by which there is a real opportunity to eliminate an infectious disease. And the flu is no exception. The high variability of influenza virus A/H1N1, which causes a pandemic, and most epidemics, is the problem of creating effective etiotropic treatments and vaccines. The emergence of new vaccine manufacturing technologies, such as genetic engineering, DNA technology, allows for a fresh look at the problem of influenza eradication on the planet. Universal year-round mass vaccination against influenza, not just high-risk groups, should be included in all national vaccination program, but this strategy will help stop influenza infection.

Keywords: influenza, influenza virus, vaccination, vaccine, epidemic

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ МЗ РФ; г. Москва; +7(499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru

Shamsheva Olga — Ph.D., Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow; +7 (499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru

УДК 616.921.8-08

По данным ВОЗ, более 10% населения планеты ежегодно болеет гриппом и 250 000—500 000 человек умирают от гриппа и его осложнений. Из трех серотипов вирусов гриппа человека (А, В и С) четкие закономерности распространения доказаны у первых двух. Наиболее массовые заболевания (эпидемии) связаны с вирусами гриппа типа А, широко распространенных в биосфере, инициирующих заболевания у людей, птиц, диких и домашних млекопитающих. Вирусы гриппа типа В выделены только от человека и вызывают преимущественно локальные вспышки и умеренные эпид. подъемы заболевания.

Эпидемии гриппа возникают практически ежегодно и обусловлены появлением новых штаммов вируса (в основном — типа А, реже — В) вследствие накопления точечных мутаций в гене (антигенный дрейф), связанных с эволюцией и иммуноселекционным прессингом в пределах подтипа, позволяющих измененному антигенному варианту вируса уходить от популяционного иммунитета.

Пандемии гриппа обусловлены появлением в циркуляции практически новых вирусов в связи с более значительной (антигенный шифт) изменчивостью (рекомбинация РНК, смена гемагглютинина (НА) и/или нейраминидазы (НА) в результате реассортации генов (обмен фрагментами генома между разными вирусами при коинфекции чувствительного хозяина). Предполагается, что смена НА вируса гриппа, вызвавшего «испанку» 1918 г., возникла в результате рекомбинации между генами НА вирусов гриппа человека и птиц, а вирус гриппа А(Н1N1) pdm 2009 имеет тройное происхождение и несет в себе гены вирусов гриппа свиней, птиц и человека. Возможно, что все вирусы гриппа млекопитаю-

щих произошли от вирусов, циркулирующих среди водоплавающих птиц, особенно речных уток, крачек, чаек, которые являются природным резервуаром вирусов гриппа А.

Первое описание эпидемии гриппа на территории Италии, Германии и Англии упоминается в летописи 1173 года. Однако еще в 412 году до нашей эры Гиппократ (460—377 гг. до н. э.) описал это заболевание как «перинфский кашель». В IX—XVIII веках грипп был известен под названием «крестьянская лихорадка», для лечения которой рекомендовались теплые ванны для ног и подогретое красное вино с пряностями. В XVII веке в Европе были зафиксированы пять и в XVIII веке — три крупные эпидемии. Во время эпидемии 1675 г. известный английский врач Томас Сиденгам (1624—1689) предположил инфекционную природу у «английской потницы», описав разновидность этого заболевания с развитием симптомов со стороны центральной нервной системы и дав ему название «febris somatosa». В 1889—1892 гг. произошла первая документированная пандемия гриппа А(Н2N2). Пандемия «испанского гриппа» (Н1N1) (1918—1919 гг.) привела к заболеванию 600 млн и гибели более 30 млн человек. При этом болели и погибали главным образом молодые люди. Много жертв было среди солдат и матросов — участников Первой мировой войны, исход которой был предопределен пандемией. Жертвами этого заболевания стали Софья Ковалевская, Вера Холодная, Дмитрий Менделеев и первый президент США — Джордж Вашингтон. Столь значительное влияние на исход событий мирового масштаба сделали грипп одной из центральных проблем современно-

го общества, а восстановление вируса 1918 года и детальное исследование его происхождения и свойств, включая детерминанты патогенности, сделали этот изолат эталоном пандемического гриппа.

Пандемия «азиатского гриппа» (H2N2) (1957—1959 гг.) стала причиной гибели более 1 млн, «гонконгского гриппа» (1968—1970 гг.) — около 1 млн, «русско-го гриппа» (H1N1) (1976—1978 гг.) — около 300 тыс. человек [1].

В последующем (в течение 30 лет до пандемии 2009 года) число тяжелых и летальных случаев инфекции уменьшилось, что было связано, в первую очередь, с появлением противогриппозных вакцин, штаммовый состав которых ежегодно определяется ВОЗ на основании данных Глобальной программы по мониторингу гриппа (действующей с 1947 г.), введением в практику этиотропных противовирусных препаратов амантадина и римантадина (1963 г.) в России, а также антибиотиков (с 1941 г.) для терапии вторичных пневмоний [1].

Первая пандемия XXI века была вызвана вирусом гриппа A(H1N1) pdm 2009, отличавшегося уникальностью происхождения (тройной реассортант, включающий гены вирусов человека, птиц и свиней). Первые случаи заболевания были зафиксированы в марте 2009 г. в Мексике, а через месяц вирус распространился на все континенты земного шара, что послужило причиной объявления 12 июня 2009 г. ВОЗ новой пандемии гриппа. В течение года от гриппа A(H1N1) pdm 2009 умерло более 20 000 человек. У заболевших регистрировалось статистически значимо более высокое, чем до 2009 года, число тяжелых и осложненных форм заболевания, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии. Данная тенденция сохраняется в течение всех последних 7 лет.

Имеются также примеры инфицирования людей вирусами гриппа животных или птиц. Первые значительные вспышки такого рода зарегистрированы в Нью-Джерси (1976) и Гонконге (1997). Первая была вызвана вирусом гриппа свиней A(HswN1) среди военнослужащих — новобранцев, вторая (с летальными исходами) — вирусом гриппа птиц A(H5N1) среди жителей Гонконга. В настоящее время высокопатогенный вирус гриппа A(H5N1) продолжает распространяться в странах Юго-Восточной Азии и, кроме опустошительных эпизоотий среди диких и домашних птиц, нередко вызывает чрезвычайно тяжелую форму заболевания с летальностью до 50–60 % у людей. Всего с 2003 г. зарегистрировано 777 случаев лабораторно подтвержденного гриппа A(H5N1) у людей, из которых, по данным ВОЗ, умерли 428 человек (55%). В течение 1 месяца с 01 по 02 2015 г. в Египте было зарегистрировано 76 вспышек гриппа A(H5N1) среди домашних птиц, 108 человек заболели, 15 — умерли. К счастью, отсутствие передачи возбудителя от человека к человеку ограничивает его распространение.

В Китае среди людей были зафиксированы 602 случая тяжелого гриппа птиц A(H7N9), 227 — с летальными исходами. Вирус способен преодолевать межвидовой барьер, адаптироваться к новым хозяевам и длительное

время циркулировать в их популяциях. Грипп птиц A(H10N8), A(H10N7) H7N7, H5N3, H5N6, H5N8, и H9N2 зарегистрирован у жителей Китая, Египта и Австралии. Тем не менее, вирусы подтипов, которые были переданы от птиц человеку, не смогли распространиться среди популяции людей. В этих, как и в других случаях заражения людей вирусами гриппа птиц и животных, передача возбудителя от человека к человеку либо отсутствовала, либо имела abortивный характер. Полагают, что реассортация генов может осуществляться в организме их общих хозяев, в частности свиней.

Грипп и сегодня является проблемой мирового сообщества, принося серьезный экономический ущерб. Подсчитано, что прямой ущерб от сезонных эпидемий гриппа в Англии составляет 2 млрд фунтов стерлингов, а не прямой, т.е. потеря рабочих дней и производительности — 100 млрд, в Германии прямой ущерб — 45 млн долл, не прямой — 936 млн долл, в США прямой ущерб — 3 млрд долл, а потери рабочих дней оцениваются от 6 до 30 млрд долл [2]. В России прямой ущерб от сезонных эпидемий гриппа составляет 15 млрд рублей, а не прямой — приблизительно 30 млрд рублей.

Возбудители гриппа — РНК-содержащие вирусы из семейства ортомиксовирусов, типичным представителем которых является вирус гриппа А. Вирус гриппа А был открыт американским вирусологом Ричардом Шоупом в 1930 г., изолировавшим его от свиней; тремя годами позже группа английских ученых выделила вирус от человека. Диаметр вирионов гриппа достигает 80–120 нм, они состоят из нуклеопсида и липопротеиновой оболочки, представляющей собой двойной липидный слой, окруженный белками. Два гликопротеина гемагглютинин и нейраминидаза (HA и NA) образуют наружный белковый слой вириона, они входят в состав пепломеров. Пепломеры HA образованы тремя молекулами белка, пепломеры NA — четырьмя молекулами белка. Большинство вирионов гриппа А покрыто слоем примерно из 500 пепломеров, выступающих над поверхностью липидной оболочки. Матриксный белок тесно примыкает к двойному слою липидов и связан с рибонуклеопротеиновой сердцевиной вируса (рис. 1).

Вирусы гриппа различаются по антигенности нуклеокапсидных (NP) и матриксных (M) белков. Вирусы гриппа А подразделяются на субтипы на основе антигенной структуры их гликопротеинов HA и NA. Эти антигены чрезвычайно изменчивы, сегодня у вирусов гриппа А

Структура вириона вируса гриппа

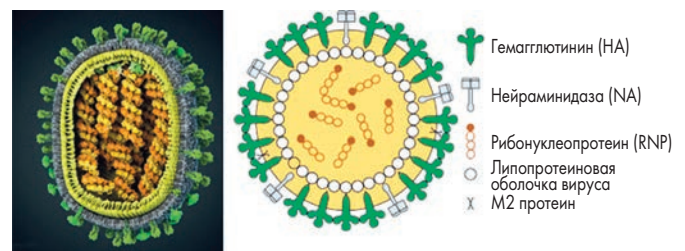


Рисунок 1. Структура вириона вируса гриппа А (*Orthomyxoviridae*, *Influenza A virus*)

известно 15 вариантов антигена HA и 9 вариантов антигена NA. Число возможных вариантов этих двух антигенов может достигать 135 [3]. Вариабельность HA вируса гриппа А значительно выше вариабельности HA вируса гриппа В.

Основная функция HA состоит в прикреплении вирионов к клеткам-мишеням путем связывания с сиалосодержащими рецепторами — слияние вирусной и клеточной мембран. Именно HA является основным специфическим антигеном вируса, вызывающим образование антител, нейтрализующих инфекционность вируса (протективный иммунитет). Антитела к белку NA имеют вспомогательное значение в защите и нейтрализуют вирус лишь при высоком титре антител. NA разрушает клеточные рецепторы, освобождая таким образом вирусное потомство с поверхности клетки, и препятствует самоагрегации вирионов, облегчая прохождение вируса сквозь муцин при естественной инфекции. Нуклеопротеин вируса гриппа — основной антиген, узнаваемый цитотоксическими Т-лимфоцитами и аминокислотные последовательности 260—283 нуклеопротеина вируса гриппа А являются индукторами Т-клеточного ответа.

Изменение антигенных свойств вируса гриппа есть результат генетических процессов как HA и NA отдельно, так и вместе. В результате реассортации генов могут возникнуть вирусы с любой комбинацией HA(16) и NA(11) генов, однако только вирусы с определенной комбинацией имеют право на существование. Так, респираторную патологию у людей вызывают вирусы с комбинациями H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H3N8; у лошадей — H7N7 и H3N8, у норок — H10N4; у котиков — H7N7 H4N5; у свиней — H1N1 и H3N2; у птиц — H5N2 и H7N1.

Несмотря на то, что после пренесенного гриппа формируется стойкий типоспецифический иммунитет, возможны повторные заболевания, что обусловлено появлением в циркуляции новых штаммов вируса.

До сих пор лечение и профилактика гриппа представляет собой актуальную тему для разговоров: от народных средств до средств специфической профилактики. Хорошо известно профилактическое и лечебное действие чеснока, лука, хрена, редьки, лимона, черной смородины и др. Фраза «если хочешь быть здоров — закаляйся!» из известной песни призывает к холодным обливаниям, хождению босиком по снегу и т.д. Мытье рук считается одним из способов избежать многих инфекционных заболеваний. Поскольку передача вирусов гриппа может осуществляться также через предметы обихода (соски, игрушки, белье, посуду и пр.), процедура актуальна и для этой инфекции. Одним из способов профилактики гриппа считается ношение марлевых масок.

Природная изменчивость вируса гриппа является камнем преткновения на пути создания высокоэффективных этиотропных средств, к которым, в первую очередь, относятся противовирусные препараты. В настоящее время количество специфических противогриппозных и других противовирусных средств ограничено, поэтому приветствуется появление каждого нового препарата, обладающего противовирусной активностью. Основное действие противовирусных препаратов состоит в

создании препятствия к репродукции вирусов, снижении вирусной нагрузки на организм. Кроме того, противовирусная терапия облегчает течение болезни, снижает вероятность развития осложнений и уменьшает опасность инфицирования окружающих больного лиц. Существует и другая причина, по которой осложняется создание эффективных противовирусных средств, а именно формирование вирусной резистентности. Примером является появление штаммов вируса гриппа, резистентных к препаратам адамантанового ряда.

Механизм действия современных противовирусных препаратов заключается в точечном воздействии химического средства на разные этапы жизненного цикла вирусов. Так, основным механизмом действия препаратов адамантанового ряда (ремантадин, орвирем) является повышение рН клеточных эндосом и блок ионных каналов синтезирующихся вирусных белков, особенно M2, играющего ключевые функции в репродукции вируса и процесса его репликации (размножения); ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) — блокирование ключевого фермента репликации вирусов гриппа А и В — нейраминидазы, контролирующей процессы инфицирования клеток хозяина и выхода из них вирионов.

Отдельно в линейке противовирусных средств стоит отечественный препарат широкого противовирусного действия умифеновир (Арбидол), механизм действия которого направлен на подавление вирусной репродукции на ранних стадиях, в процессе слияния вирусной и клеточной мембран, за которое отвечает белок вируса гемагглютинин. Установлена активность препарата в отношении вирусов «птичьего» гриппа. Отмечено стимулирующее действие препарата на функциональную, в частности, интерферонпродуцирующую активность иммунокомпетентных клеток.

Доказана активность по отношению ко всем вирусам гриппа, в том числе к A(H1N1) pdm 09, еще одного отечественного противовирусного препарата — Ингавирин (блокатора сборки ранних вирусных белков). Препарат успешно применяется у взрослых и детей в возрасте от 7 лет и старше.

В настоящее время в России и за рубежом ведутся работы по созданию препаратов, обладающих способностью разрушать оболочку вируса и фермент, который отвечает за размножение конкретного вируса, предотвращая его распространение по дыхательным путям. Примером может служить препарат Плеконарил в отношении риновирусов.

Наличие тропности возбудителей гриппа и ОРВИ к эпителию верхних дыхательных путей требует создание лекарственных форм, оказывающих воздействие на вирус на стадии его адсорбции к клетке хозяина. По мнению ученых, будущее за новыми формами аэрозольных препаратов с высокой локальной эффективностью и низким резорбтивным действием.

В клинической практике для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ широко используются препараты интерферонов (ИФН). ИФН воздействуют практически на все стадии репродукции вирусов, подавляя их размножение и, при этом не повреждая собственных клеток хозяина

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

даже при достаточно длительном воздействии. В результате воздействия интерферонов в клетках организма синтезируются ферменты, которые тормозят образование вирусных белков и разрушают вирусные рибонуклеиновые кислоты. Интерфероны также стимулируют экспрессию антигенов I и II классов главного комплекса гистосовместимости, что изменяет топографию клеточной мембраны, препятствуя прикреплению вирусов к клеточной оболочке и нарушая их проникновение внутрь клеток. Кроме того, активизируя цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, интерфероны стимулируют лизис клеток, инфицированных вирусами. Таким образом, интерфероны препятствуют вирусному инфицированию, а также подавляют репродукцию вирусов на стадии синтеза специфических белков.

Препараты ИФН, в основном, отечественные, используются в различных лекарственных формах: капли, мази, гели, ингаляции, свечи, инъекции. Продолжительность лечения, дозы и лекарственная форма определяются и зависят от цели применения и тяжести заболевания. Выраженный лечебный эффект при лечении респираторных инфекций вирусной этиологии оказывают комбинированные препараты, имеющие в своем составе дополнительные компоненты, повышающие их эффективность. Самым известным комбинированным рекомбинантным интерфероном, широко применяемым в лечении гриппа и ОРВИ, является ВИФЕРОН® (ООО «Ферон», Россия), включающий в себя рекомбинантный ИФН альфа-2b и антиоксиданты (токоферола ацетат и/или аскорбиновую кислоту, бензойную или лимонную кислоту, а также метионин), за счет которых ВИФЕРОН® обладает не только противовирусным, но и антипролиферативным и иммуномодулирующим действием.

Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса вне зависимости от вида возбудителя значительно снижается антиокислительная активность (АОА) плазмы крови, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повреждению клеточных мембран. Наличие в составе препарата ВИФЕРОН® мембраностабилизирующих компонентов-антиоксидантов — витаминов Е и С — оказывает нормализующий эффект на соотношение ПОЛ—АОА в плазме крови и препятствует ускоренной инактивации и катаболизму ИФН, тем самым повышая в 10—14 раз противовирусную активность входящего в состав виферона рекомбинантного ИФН α -2. Кроме того, достигается усиление иммуномодулирующего действия ИФН на Т- и В-лимфоциты, нормализуется уровень IgE, полностью исключаются побочные эффекты, характерные для парентерально вводимых ИФН α -2. Исследования продолжительностью 2 года позволяют доказательно говорить об отсутствии образования антител, нейтрализующих антивирусную активность рекомбинантного ИФН α -2 [4].

Проведенное открытое рандомизированное исследование на клинических базах НИИ гриппа и Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии показало, что включение препарата ВИФЕРОН®, ректальные суппозитории, в терапию гриппа и других ОРВИ у детей, способствует статистически значимому повышению соде-



реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

ржания sIgA в носовых секретах, повышению индуцированной продукции интерферона и снижению содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , быстрой ликвидации дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ, уменьшению выраженности и продолжительности основных симптомов заболевания, сокращению продолжительности выделения возбудителей заболевания [5].

При выборе конкретного препарата необходимо обращать внимание не только на его фармакологическую активность, но и на возрастные ограничения. Так, арбидол может быть использован с 2 лет и старше, циклоферон разрешен у детей старше 4 лет. В тоже время препараты интерферона не имеют возрастных ограничений. ВИФЕРОН® разрешен к применению не только у взрослых, в том числе и у беременных с 14-й нед. беременности, но и у детей, начиная с периода новорожденности (как доношенных, так и недоношенных).

Для комплексного лечения и массовой профилактики гриппа и ОРВИ используется большая группа индукторов ИФН, как синтетических, так и природных. Группа синтетических препаратов представлена низкомолекулярными соединениями (ароматические углеводороды): флуореноны (Амиксин) и акриданоны (Циклоферон, Неовир), а также иммуномодулятор Цитовир-3, состоящий из 3 компонентов (аскорбиновая кислота, бендазола гидрохлорида (дибазол), альфа-глутамил-триптофана (тимоген натрий). В группу природных соединений входят: Кагоцел (низкомолекулярный полифенол), Деринат (натрия дезоксирибонуклеат) — отечественный низкополимерный нативный иммуномодулятор и репаратант, Иммунал — иммунокорригирующий препарат на основе эхинацеи. Индукторы интерферонов могут сочетаться с противовирусными химиопрепаратами и препаратами рекомбинантного ИФН $\alpha 2b$.

Вакцинопрофилактика гриппа является важным мероприятием общественного здравоохранения в борьбе как с сезонными эпидемиями, так и с пандемическим гриппом. По данным ВОЗ, ежегодно в мире вакцинируется от гриппа около 300 млн человек, что недостаточно даже для снижения уровня заболеваемости, не говоря уже о ликвидации этого заболевания. Профилактика осложняется необходимостью ежегодного обновления вакцинных штаммов вируса гриппа А из-за быстрой его изменчивости, особенно антигенной специфичности. ВОЗ рекомендует в качестве усиления мер готовности к пандемии постоянно пополнять запасы гриппозных вакцин. В 2006 г. был принят Глобальный план действий, направленный, прежде всего, на увеличение производства гриппозных вакцин в мировом масштабе. Результатом осуществления этого плана стало увеличение производства вакцин против сезонного гриппа с менее чем 500 млн доз в год в 2006 г. до почти 1 млрд доз в год в конце 2010 г. Одиннадцать развивающихся стран, в том числе Бразилия, Вьетнам, Египет, Индия, Индонезия, Иран, Мексика, Республика Корея, Румыния, Сербия и Таиланд получили международные гранты на создание промышленного производства гриппозных вакцин на своей территории. В настоящее время Индия, Индонезия, Республика Корея и Румыния уже имеют лицен-

зированные противогриппозные вакцины, остальные производители находятся на последней стадии разработки вакцин.

Ближайшая цель — производить вакцину в количестве, достаточном для иммунизации 2 млрд человек; эта вакцина должна быть доступной на рынке уже через 6 мес после передачи производителям штамма для разработки прототипа вакцины. Долгосрочной целью является производство вакцины в количестве, достаточном для иммунизации всего населения планеты. Уменьшению бремени сезонного гриппа способствуют научные исследования и разработки в области создания более действенных и эффективных вакцин, которые способны вызывать формирование иммунитета после одной дозы и/или индуцировать длительный иммунитет к широкому спектру штаммов как сезонного, так и пандемического гриппа.

По мнению экспертов ВОЗ, идеальная противогриппозная вакцина должна обладать следующими свойствами:

- безопасная и обеспечивающая надежную защиту лиц всех целевых групп, включая детей грудного возраста, пожилых, беременных и людей с ослабленным иммунитетом;
- относительно дешевая;
- эффективная, вызывающая выработку иммунитета после одного введения минимальной дозы антигена, в том числе благодаря введению в состав вакцин адьювантов, обеспечивающих более выраженный и длительный иммунный ответ на вакцинацию;
- термостабильная;
- обеспечивающая защиту минимум в течение одного года, включая защиту от вирусов с антигенным дрейфом.

Для решения поставленных задач ВОЗ рекомендует расширение уже существующих производственных возможностей, создание новых производств вакцин в странах и регионах, где такое производство отсутствует, использование существующих, создание и внедрение новых, высокопродуктивных технологий, позволяющих значительно расширить производство в случае пандемии.

Инактивированные гриппозные вакцины в зависимости от характера иммунизирующего антигена делятся на:

- вирионные (из цельных вирусных частиц — вирионов);
- расщепленные (сплит-вакцины);
- субъединичные, содержащие особо важные поверхностные антигены вируса гриппа — гемагглютинин и нейраминидазу.

Вирионные вакцины представляют собой препараты из цельного инактивированного формалином, ультрафиолетовыми лучами или другими способами вируса гриппа, выращенного в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов.

В настоящее время в России, как и во всем мире, практическое применение находят в основном инактивированные расщепленные и субъединичные гриппозные вакцины. При введении инактивированных сплит- и субъединичных вакцин формируется преимущественно гуморальный иммунитет, обеспечивающий надежную защиту от гриппа. Такие вакцины имеют меньшее число противо-

показаний и поэтому широко рекомендуются у детей, в том числе с различными хроническими заболеваниями, а также у лиц преклонного возраста. Все гриппозные вакцины изготавливаются из актуальных штаммов вируса гриппа А/Н1N1, А/Н3N2 и В, рекомендуемых ВОЗ. Поствакцинальный иммунитет всегда не только видоспецифичен (грипп А, В, С) и типоспецифичен (А1, А2, и т.д.), но и субтипоспецифичен. Иными словами, такой иммунитет может обеспечить защиту только против строго определенного штамма гриппозного вируса, со строго определенным набором как поверхностных (гемагглютинин и нейраминидаза), так и внутренних (белки нуклеокапсида, М-белок и др.) антигенов. Иммунитет при введении инактивированных вакцин наступает через 2 нед. после вакцинации (при введении Флюарикс — через 7 дней, Гриппол® плюс — через 8–12 дней). Через 6–12 мес. уровень специфических антител постепенно снижается, поэтому прививки необходимо проводить ежегодно, тем более с учетом возможной смены актуальных штаммов. Профилактическая эффективность инактивированных гриппозных вакцин у детей и взрослых высока и достигает более чем 90%.

Отечественная субъединичная инактивированная вакцина Гриппол® плюс применяется с 2009 г. для массовой вакцинопрофилактики детей с трех лет и взрослых. В 2012 г. проведено клиническое исследование, продемонстрировавшее безопасность и эффективность этой вакцины у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет. После двукратной вакцинации препаратом Гриппол® плюс показатели иммуногенности (серопротекция, сероконверсия и кратность нарастания титров антител) соответствовали критериям СРМР для вакцинных штаммов А/Н1N1 и А/Н3N2 [6].

В исследовании, проведенном в Ростовской области в сезон 2009–2010 гг., включавшем 4751 учащегося из 15 образовательных учреждений, анализ эпидемиологической эффективности иммунизации против гриппа показал, что при охвате прививками детских коллективов 88,6–97,5% коэффициент эффективности составляет 85,6–98,4%, а индекс эффективности — 12,2–39,0. Вакцинация снижала заболеваемость гриппом и ОРВИ у привитых детей в среднем в 16,9 раз [7]. Анализ заболеваемости, проведенный в пострегистрационном наблюдении по оценке эффективности вакцинации школьников г. Подольска Московской области, показал, что профилактическая эффективность иммунизации в значительной степени зависит от охвата прививками — так называемой иммунной прослойки: для эффективной профилактики гриппа и ОРВИ в коллективах охват прививками должен составлять не менее 50% [8].

Несколько ниже противозидемическая эффективность вакцинации у пожилых (60–70%). Проведенные исследования показали, что вакцинопрофилактика гриппа у детей с хроническими соматическими и нервными заболеваниями также не приводит к возникновению выраженных побочных реакций и вызывает высокий уровень специфического иммунитета в 95,6–98,5% случаев на вакцину Ваксигрип и в 81,7–98,6% — на Инфлювак. При однократном введении вакцины Гриппол

детям 6–11 лет с различными соматическими заболеваниями общие и местные реакции полностью отсутствовали, а сероконверсия составила 67,8% к вирусу гриппа А/Н1N1 и 91,3% — к вирусу гриппа А/Н3N2 [9].

После введения вакцины Гриппол® плюс пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями легких спустя 6 и 12 мес. уровень серопротекции оставался высоким: для штамма А/Н1N1 — 100 и 93,8%, для штамма А/Н3N2 — 69,2 и 72,7% соответственно. Вакцинация препаратом Гриппол® плюс таких больных способствовала снижению частоты ОРЗ в 1,4 раза, частоты обострений бронхообструктивного синдрома — в 2,5 раза, частоты амбулаторных визитов по поводу ОРЗ или обострения основного заболевания — более чем в 2 раза, сокращению потребности в стационарной помощи — в 3,9 раза. В поствакцинальном периоде ни у одного пациента не усилилась степень тяжести основного заболевания, отмечено снижение потребности в антибиотиках, у двух пациентов полностью отменены системные глюкокортикоиды [10].

Инактивированные расщепленные сплит- и субъединичные вакцины слабореактогенны. В месте введения возможны легкая болезненность, покраснение и слабая инфильтрация; редко возникают общие реакции в виде повышения температуры тела, головной боли, недомогания, миалгий и др. Частота местных и общих реакций зависит от возраста. У детей в возрасте до 5–7 лет они возникают реже, чем у взрослых. На повторное введение инактивированных вакцин реакции возникают реже, чем на первую вакцинацию. Гриппозные живые и инактивированные вакцины противопоказаны лицам с гиперчувствительностью к яичному белку. Аллергическая реакция на неомицин или стрептомицин, содержащихся в некоторых гриппозных вакцинах, встречается крайне редко, поскольку эти антибиотики практически не используются в медицинской практике. Наличие острой инфекции является временным противопоказанием. Вакцинацию против гриппа у детей, особенно с тяжелой патологией, включая иммунодефицитных больных, необходимо проводить только расщепленными и субъединичными вакцинами. Последним рекомендуется вводить две дозы вакцины с интервалом 1 мес.

Иммунизация беременных современными инактивированными вакцинами существенно снижает материнскую, эмбриональную, младенческую заболеваемость и смертность, связанные с гриппом. Беременным при возможном риске инфицироваться гриппом можно рекомендовать инактивированную сплит- или субъединичную вакцину, но только во II или III триместре беременности. Эффективность и безопасность вакцины Гриппол® плюс у беременных была доказана в независимом клиническом исследовании. Вакцина хорошо переносится, вызывает эффективный специфический иммунный ответ и не влияет на течение беременности и развитие плода [11].

Таким образом, беглый анализ существующих противогриппозных вакцин убеждает в том, что решающий успех в борьбе с гриппом будет достигнут на пути повсеместного использования инактивированных субъединичных вакцин. Задачей на будущее должно стать совершенствование тактики и техники вакцинации. По на-

шему убеждению, шагом вперед могла бы стать тактика тотальной противогриппозной вакцинации, по аналогии с опытом, накопленным в борьбе с полиомиелитом, т.е. когда для формирования надежного иммунитета рекомендовалось увеличение числа прививочных доз, что достигалось дополнительными туровыми вакцинациями. Многими исследователями было показано, что увеличение числа вакцинальных доз не приводит к увеличению числа побочных реакций, одновременно приводя к тотальному увеличению числа привитых и формированию коллективного иммунитета. Сегодня очевидно, что инактивированные вакцины (Гриппол® плюс, Инфлювак и др.), являясь высокоиммуногенными и безопасными, могут решить проблему циркуляции патогенных штаммов вируса гриппа на самых ранних этапах их возникновения. При таком подходе возможно поставить задачу полной ликвидации гриппозной инфекции.

Заключение

В заключение следует сказать, что вопрос об искоренении гриппа на планете остается открытым. Одно не вызывает сомнения, что основной стратегией на этом пути является вакцинопрофилактика. Открытие в середине прошлого века метода клеточных культур в вирусологии и способов массового выращивания клеток животных вне организма нашло свое отражение в создании безопасных и высокоэффективных вакцин. В настоящее время с появлением различных направлений технологии рекомбинантной ДНК намечается новая эра развития вакцинопрофилактики, которая позволит совершенствовать старые и создавать вакцины нового поколения — безопасные, высокоиммуногенные и дешевые. Этим требованиям могут и должны отвечать отечественные противогриппозные вакцины, с помощью которых появляется реальная возможность искоренения гриппа в нашей стране.

Победа над гриппом может быть достигнута уже с помощью существующих вакцин. Накопленный опыт показал, что все субъединичные вакцины отечественного производства (гриппол и др.) отвечают международному стандарту качества и вполне безопасны. На заключительном этапе борьбы с гриппом целесообразно использовать опыт ликвидации полиомиелита путем туровой вакцинации. Сегодня в мире работает массовое производство противогриппозных вакцин, и надо полагать, что в недалеком будущем плотность вакцинных гриппозных антигенов в семье, городе, стране и мире станет достаточной для поддержания коллективного иммунитета. Иначе говоря, мы прогнозируем скорее снижение актуальности гриппозной инфекции, ассоциированной с генотипами гриппа А. Следовательно, стратегия тотальной вакцинации на протяжении ближайших 10 лет остановит гриппозную инфекцию.

Литература/References:

1. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез // *Леч. Врач.* 2011; 10: 33—38. Shchelkanov M.Y., Kolobuhina L.V., Lvov D.K. Influenza: history, clinical features, pathogenesis // *Lech. Doctor.* 2011; 10: 33—38. (In Russ)
2. Гендон Ю.З. Высокая эффективность и безопасность вирусных вакцин и бездоказательная критика // *Вопросы вирусологии.* 2013; 6: 5—13. Hendon Yu.Z. High efficiency and safety of viral vaccines and unsubstantiated criticism // *Problems of Virology.* 2013; 6: 5—13. (In Russ)
3. Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И. Вирусы и вирусные вакцины. — М.: Библионика, 2007. — 524 с. Sergeev V.A., Nepoklonov E.A., Aliper T.I. [Viruses and viral vaccines]. — М.: Biblionika, 2007. — 524 p. (In Russ)
4. Нестерова И.В. Препараты Интерферона альфа в клинической практике // *Российский Аллергологический Журнал.* 2010; 2: 43—52. Nesterova I.V. Interferon alpha drugs in clinical practice // *Russian Journal of Allergic.* 2010; 2: 43—52. (In Russ)
5. Осидак Л.В., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И. и др. ВИФЕРОН® в терапии гриппа и других ОРВИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей // *Детские инфекции.* 2012; 11(1): 44—50. Osidak L.V., Obratsova E.V., Golovacheva E.G., Afanasyeva O.I. et al. VIFERON® therapy of influenza and other ARI of viral and viral and bacterial etiology in children // *Childrens Infections.* 2012; 11 (1 :) 44—50. (In Russ)
6. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Аверьянов О.Ю., Чебыкина Т.В., Спесивцева Л.Ю. Отечественная инактивированная субъединичная вакцина «Гриппол® плюс»: безопасность и эффективность у детей от 6 месяцев до 3 лет // *Детские инфекции.* 2012; 11(4): 44—47. Romanenko V.V., Ankudinova A.V., Averyanov O.Yu., Chebykina T.V., Spesivtseva L.Y. Domestic inactivated subunit vaccine «Grippol® plus»: safety and efficacy in children from 6 months to 3 years old children // *Childrens Infections.* 2012; 11 (4 :) 44—47. (In Russ)
7. Баташева И.И. и др. Анализ медико-эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики гриппа в эпидсезон 2009—2010 гг. среди детей организованных коллективов // *Инфекционные болезни.* 2010; 8(3): 72—76. Batasheva I.I. et al. Analysis of medical and epidemiological effectiveness of vaccination influenza in the 2009—2010 epidemiological season among organized groups of children // *Infectious Diseases.* 2010; 8 (3): 72—76. (In Russ)
8. Ильина Т.Н. Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимер-субъединичной вакцины при иммунизации школьников // *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8(5): 48—52. Ilyina T.N. Evaluation of the effectiveness of epidemiological influenza inactivated polymer-subunit vaccine in immunization of schoolchildren // *Problems of Modern Pediatrics.* 2009; 8 (5): 48—52. (In Russ)
9. Файнгерц Г.Б., Шамшева О.В., Горбунов М.А., Сильченкова Ф.Э. и др. Клинико-иммунологическое обоснование вакцинации против гриппа детей с хронической соматической патологией // *Детские инфекции.* 2006; 4: 41—43. Fayngerts G.B., Shamsheva O.V., Gorbunov M.A., Silchenkova F.E. et al. Clinical and immunological study of influenza vaccination of children with chronic somatic diseases // *Childrens Infections.* 2006; 4: 41—43. (In Russ)
10. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Особенности формирования поствакцинального иммунитета к гриппу у пациентов с хронической бронхо-легочной патологией // *Инфекционные болезни.* 2011; 9(3): 1—6. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., Chebykina A.V. Features of the formation of post-vaccination immunity to influenza in patients with chronic broncho-pulmonary pathology // *Infectious Diseases.* in 2011; 9 (3): 1—6. (In Russ)
11. Черданцев А.П., Кусельман А.И. и др. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных // *Медицинский альманах.* 2011; 4(17): 120—122. Cherdantsev A.P., Kuselman A.I. et al. Clinical Study Safety of influenza vaccination in pregnancy // *Medical Almanac.* in 2011; 4 (17): 120—122. (In Russ)