

М.К.Ерофеева,
доктор медицинских наук

И.Ю.Никонов

НИИ гриппа СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Современные проблемы гриппа и его специфической профилактики

Представлен обзор современных проблем гриппа и возможностей его вакцинопрофилактики. Особое внимание уделено пандемии, обусловленной вирусом гриппа А (H1N1)/Калифорния/04/09, которой, по данным ВОЗ, на 30.09.2009 г. охвачено более 190 стран. Зарегистрировано более 300 000 лабораторно подтвержденных случаев заболеваний, из них около 4000 заболевших умерли (более 1,0%). В России в сентябре 2009 года начаты и успешно проводятся клинические исследования живой (Инфлювир) и инактивированной (Пандефлю) вакцин против пандемического вируса А (H1N1)/Калифорния/04/09.

На рубеже второго и третьего тысячелетий произошли кардинальные изменения эпидемического процесса при гриппе. Более 30 лет в мире наблюдается одновременная циркуляция двух штаммов вирусов подтипа А. Активность вирусов гриппа типа В усилилась. В целом же интенсивность гриппозных эпидемий снизилась, заболеваемость сместилась на детские контингенты. С каждым годом появляется все больше новых лекарственных препаратов, обладающих противовирусными и другими свойствами, способными предупреждать заболевания гриппом. Но, несмотря на значительные успехи медицинской науки, грипп по-прежнему остается мало контролируемой инфекцией, способной вызывать ежегодные эпидемии, а при появлении нового варианта возбудителя — и пандемии.

У вирусов гриппа типа А и В, на поверхности вириона, расположены два гликопротеида — гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА), определяющие их специфичность. Известно 16 вариантов НА и 9 — НА, различные сочетания которых дают многообразие подтипов, циркулирующих, в основном, среди птиц и животных. Эти вирусы являются основной причиной спорадической и эпидемической заболеваемости людей, птиц, а также диких и домашних млекопитающих.

Геномы вирусов гриппа А и В состоят из 8 сегментов, каждый из которых кодирует один (в некоторых случаях два) вирусных белка. Основной причиной возникновения эпидемий и пандемий гриппа является изменение нуклеотидной последовательности соответствующих генов в структуре НА и НА вирусов. Существует 2 типа изменчивости:

В случае антигенного дрейфа возникают точечные мутации в гене, позволяющие новому антигенному варианту ускользнуть от популяционного им-

мунитета. Дрейфовые варианты вирусов вызывают ежегодные подъемы заболеваемости.

При антигенном шифте происходит смена НА и/или NA в результате реассортации генов возбудителя (обмен фрагментами генома между разными вирусами в организме чувствительного хозяина), а также возобновление циркуляции исчезнувшего штамма после длительной персистенции в организме хозяина (человека, птицы, животного). Появление в циркуляции шифтовых вариантов вируса гриппа типа А приводит к развитию пандемий.

При пандемии происходит глобальное распространение инфекции в течение 1–2 лет, причем характерной особенностью является не типичная для гриппа весенне-летняя первичная волна. Поражаются все возрастные группы, поскольку у населения отмечается либо низкий уровень, либо полное отсутствие популяционного иммунитета. В связи с этим наблюдается повышенная заболеваемость, в 3–4 раза выше по сравнению с обычными эпидемиями, с высокой частотой тяжелых и осложненных форм инфекции, а также повышенная в 5–10 раз смертность. Происходит постепенное вытеснение вируса-предшественника из популяции.

В XX веке было зарегистрировано три пандемии: «испанка» 1918 года, вызванная вирусом гриппа подтипа А (H1N1), «азиатский» грипп 1957 года, причиной которого был вирус гриппа подтипа А (H2N2) и «гонконгский» грипп 1968 года, вызванный вирусом А (H3N2). Есть основания считать пандемией и так называемый «русский» грипп 1977 года, когда в циркуляцию вернулся вирус гриппа человека А (H1N1), поражая в основном людей ≤30 лет.

Кроме этого, большое беспокойство в феврале 1976 году вызвала эпидемическая вспышка «свиного» гриппа среди новобранцев в Форте Дикс (штат Нью-Джерси, США), вызванная вирусом гриппа А (H1N1), антигенно родственным вирусу 1918 г. Учитывая доказанный факт передачи вируса от человека к человеку, а также сходство с возбудителем «испанки», в ответ на предполагаемую угрозу пандемии в короткие сроки была создана инактивированная гриппозная моновакцина и начата вакцинация населения. Однако вскоре прививочная кампания была прекращена из-за поствакцинальных осложнений (синдром Гильян-Барре). Дальнейшего развития эпидемия 1976 года не получила.

Угрожаемой в перспективе ее развития в пандемию была и вспышка «птичьего» гриппа А (H5N1)

■ ■ ■ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ■ ■ ■

в Гонконге в 1997 году, когда из 18 заболевших 6 умерли, Распространение инфекции удалось остановить после уничтожения всего поголовья домашних птиц, однако в 2003 г. был вновь отмечен ее подъем, продолжающийся до настоящего времени, с вовлечением и других стран. Несмотря на высокий уровень патогенности вируса, отсутствие факта передачи от человека к человеку является ограничением пандемического распространения данного варианта вируса гриппа. Всего за 7 лет зарегистрировано 433 случая заболевания людей с 262 летальными исходами.

В настоящее время внимание всего мира обращено к новому штамму вируса гриппа А (H1N1)_{sw} — А (H1N1)/Калифорния/04/09, впервые выделенному от пациентов, заболевших гриппоподобной инфекцией в конце марта — апреле 2009 г в Калифорнии и Мексике, с распространением на соседние регионы США, а затем и на все континенты земного шара. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 12 июня 2009 г. заявила о VI уровне угрозы распространения нового вируса гриппа А (H1N1), что равноценно объявлению пандемии. По сообщениям ВОЗ на 30.09.2009 г. пандемией, обусловленной вирусом гриппа А (H1N1)/Калифорния/04/09, охвачено более 190 стран. Зарегистрировано более 300 000 лабораторно подтвержденных случаев заболеваний, из них около 4000 заболевших умерли (более 1,0%).

В результате исследования антигенных и генетических характеристик нового варианта вируса гриппа А (H1N1) оказалось, что состав фрагментов его генома не был ранее описан ни у людей, ни у животных, ни у птиц. Он имеет 2 гена от вируса гриппа птиц, вошедших в 1979 г в состав евразийского вируса гриппа свиней, 3 гена — от классического североамериканского вируса гриппа свиней, первоначальным источником которых тоже были птицы, 2 гена — от тройного реассортанта североамериканского вируса гриппа свиней и 1 ген — от вируса гриппа людей, полученного в 1968 г. от птиц.

Специалисты ВОЗ предполагают, что максимальный подъем заболеваемости в странах Северного полушария будет наблюдаться в эпидемический сезон 2009–2010 гг. Подобная закономерность наблюдалась и в предыдущие пандемии гриппа, охватывавшие земной шар, как правило, двумя, а иногда и тремя волнами. По данным Центра по контролю за заболеваемостью (CDC), вновь возникший вирус начинает вытеснять из циркуляции другие, сезонные возбудители гриппа.

К новому варианту вируса А (H1N1)/Калифорния/04/09 специфический иммунитет у населения практически отсутствует. Вместе с тем, по данным CDC, в ряде случаев у взрослых, преимущественно ≥ 60 лет, имеется некоторый уровень антител против нового штамма А (H1N1), что может быть объяснено предшествующим инфицированием людей данной возрастной группы вирусом, генетически или антигенно более близким к новому, чем входящие в состав сезонных вакцин

2005-2009 гг. Напротив, дети и взрослые <30 лет оказались полностью серологически негативными к новому варианту вируса.

Основой профилактики гриппа, наилучшей стратегией и единственным научно обоснованным эффективным способом предупреждения заболевания, как и других болезней с воздушно-капельным механизмом передачи возбудителя, по-прежнему является специфическая иммунизация современными вакцинами. Цель вакцинации при использовании существующих сезонных гриппозных вакцин — не полная ликвидация гриппа как инфекции, а снижение заболеваемости и смертности прививаемых континентов от гриппа и, особенно, от его осложнений, от обострения и отягощения сердечно-сосудистых и легочных заболеваний и другой хронической патологии. В развитых странах приоритетно прививаются взрослые и дети с наибольшей вероятностью последствий заболеваний гриппом, а также континенты с повышенной вероятностью инфицирования (вновь формируемые коллективы взрослых и детей интернатного типа, медицинские работники и др.). По данным ВОЗ вакцинация предотвращает заболевание гриппом у 80-90% привитых.

ВОЗ рекомендует ежегодно прививать от гриппа группы риска (людей старше 65 лет, а при наличии хронической патологии — в любом возрасте), кроме того, детей от 6 месяцев до 15 лет, медицинских работников и других людей с многочисленными производственными контактами. Центр по контролю за заболеваемостью в США (CDC) рекомендует расширить группы населения, подлежащие иммунизации против гриппа, путем включения в них людей старше 50 лет, женщин, которые будут находиться во 2-м и 3-м триместре беременности в период гриппозного сезона, детей, получающих аспириновую терапию, и всех контактных с этими людьми. Во всем мире выражена тенденция к значительному расширению иммунопрофилактики гриппа путем охвата новых стран и групп населения. В 1997 г. в США было привито против гриппа 63% населения в возрасте старше 64 лет. Определена цель: к 2010 году довести этот показатель до 90%, а в более молодых группах риска — до 60%.

В России к континентам высокого риска неблагоприятных последствий заболевания гриппом относят: детей в возрасте 0–6 лет, взрослых в возрасте старше 60 лет, лиц с хроническими соматическими заболеваниями, независимо от возраста.

К континентам высокого риска инфицирования относят: школьников и учащихся средних специализированных учебных заведений, медицинский персонал лечебных учреждений; работников транспорта, учебных заведений и сферы обслуживания. Сюда же следует отнести воинские подразделения, размещенные в казармах. На предприятиях прививки также желательны, потому что они экономически выгодны.

История создания гриппозных вакцин. Методы производства живых (ЖГВ) и инактивированных

(ИГВ) гриппозных вакцин разрабатывались в период с 1938 по 1947 г.г. Живые гриппозные вакцины являются несомненным приоритетом отечественной вирусологии и противоэпидемической практики. Разработку ЖГВ начали А. А. Смородинцев и его сотрудники в 1933 году. Впоследствии в этих работах участвовали научные коллективы, руководимые В.М. Ждановым, В.Д. Соловьевым и другими ведущими вирусологами страны. Американские и английские исследователи к 1943 г. стали готовить очищенную и концентрированную ИГВ, эффект которой при применении в американских войсках соответствовал снижению заболеваемости гриппом и ОРЗ в 2 – 2,5 раза. Такая же вакцина была получена и применена М.И. Соколовым (1950), однако в дальнейшем В.Д. Соловьев и М.И. Соколов пришли к выводу о большей перспективности ЖГВ для массовых прививок населения. Массовое производство и применение ЖГВ существует в нашей стране с 1954 г.

После возникшей в 1968–1969 г.г. пандемии гриппа А (H3N2) в мире значительно активизировались исследования по созданию и изучению средств профилактики гриппа. Разработки ИГВ за рубежом были продолжены в 1960-е годы, наша страна присоединилась к этому процессу в 1970-х годах. Разработка и совершенствование ИГВ проходило по такой схеме: максимальное освобождение от балластных веществ и концентрация основных иммуностимулирующих вирусных белков. По этим критериям ИГВ разделяют на 3 типа: цельновирионные (корпускулярные), расщепленные (сплит-вакцины), и субъединичные. В последние годы появились вакцины нового поколения, созданные с применением виросомальных технологий.

Цельновирионные ИГВ, как и расщепленные, имеют важное свойство, отсутствующее у субъединичных вакцин, содержащих в качестве активных компонентов только поверхностные антигены вируса гриппа — гемагглютинин (HA) и нейраминидазу (NA). В них, кроме HA и NA, содержатся консервативные внутренние белки вируса гриппа (матриксный и нуклеопротеид), от которых зависит выраженность длительной клеточной иммунологической памяти Т-лимфоцитов и широта антигенного спектра гуморального иммунитета. Очевидным преимуществом цельновирионных ИГВ является презентация в них полного спектра вирусных антигенов при отсутствии опасности размножения вируса.

В то же время в расщепленных и субъединичных ИГВ с помощью различных детергентов удалены реактогенные липиды, что позволяет применять их для профилактики гриппа у детей с самого младшего возраста.

Безопасность гриппозных вакцин. Приоритетное значение придается вопросу безвредности гриппозных вакцин. Наиболее информативным и стандартным принято считать выявление местных и общих реакций, в частности, лихорадочных. Допустимым считается не более 2% темпе-

ратурных реакций средней степени выраженности (от 37,6 до 38,5 °С) при парентеральном введении ИГВ и не более 3% — при интраназальном введении ЖГВ. По показателям реактогенности все отечественные вакцины не превышают регламентированных пределов.

К проблеме безопасности относят и медицинские противопоказания к прививкам. Абсолютным противопоказанием для противогриппозных прививок во всех странах признается только аллергия к яичному белку, поскольку все гриппозные вакцины производятся на куриных эмбрионах. Остальные противопоказания можно разделить на постоянные и временные. К временным противопоказаниям относят острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая период реконвалесценции.

Иммуногенность гриппозных вакцин. Иммуногенный ответ на внедрение в организм инфекционного вируса гриппа или его антигенов представляет сложный и многоступенчатый процесс. Иммуногенность ИГВ зависит от антигенной нагрузки, повышая которую, можно увеличить частоту сероконверсий и величину иммунной прослойки до удовлетворительного уровня. Первая иммунизация непривитых детей (ранее не болевших и не привитых) существенно отражается на частоте сероконверсий, вторая уравнивает результаты с привитыми детьми. Иммуногенность вируса гриппа типа В нередко не достигает требуемого уровня. В вакцинах субъединичного типа, в отличие от сплит-вакцин, отсутствуют вирусные М-белок и РНП, без которых не происходит стимуляции цитотоксических Т-лимфоцитов — важного элемента клеточного звена иммунитета. Для увеличения иммуногенности в состав некоторых трехвалентных инактивированных гриппозных вакцин входят адъюванты, такие как иммуностимулирующие комплексы, адъювант MF59 или виросомы. Применение адъювантов различной природы, увеличение содержания гемагглютинина в вакцине и повторное введение препарата способствуют повышению иммуногенной активности инактивированных вакцин. Как правило, иммунологическая эффективность цельновирионных ИГВ в 2–3 раза выше, чем расщепленных и субъединичных.

Профилактическая эффективность гриппозных вакцин. Главным критерием качества вакцин для практического здравоохранения является их профилактическая эффективность. Эффективность противогриппозных прививок зависит от ряда обстоятельств, таких, как: степень антигенного соответствия вакцинных и эпидемических штаммов вируса; антигенная нагрузка (для ИГВ) и биологическая активность (для ЖГВ); тип вакцины; способ введения; кратность иммунизации.

При значимости всех этих критериев главным из них следует считать соответствие вакцинных и эпидемических штаммов. В 80-е годы прошлого столетия отставание вакцинных штаммов от эпидемических встречалось довольно часто. К со-

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

жалению, подобное наблюдается и в последние годы. Так, в сезон 2003–2004 г.г. в состав гриппозных вакцин был рекомендован и включен штамм А/17/Панама/99/242 (H3N2), в то время как заболевания гриппом в эпидемический период были вызваны преимущественно новым штаммом А/Вайоминг/3/03 (H3N2).

В последние годы в циркуляции присутствуют две антигенные разновидности вируса гриппа типа В, которые имеют эпидемическую значимость: В/Виктория /2/87 и В/Ямагата/16/88. Эти варианты — представители разных ветвей эволюционного древа вирусов гриппа В. В эпидемический сезон 2005–2006 г. в состав гриппозных вакцин был включен штамм В/Шанхай/361/02, являющийся разновидностью вируса типа В/Ямагата/16/88. Расшифровка этиологической природы вспышек гриппа в Санкт-Петербурге в 2006 году показала, что у подростков и молодых людей заболевания были вызваны вирусом типа В викторианской ветви, не входящим в состав вакцин.

Аналогичная ситуация имела место и в прошедший эпидемический сезон 2008–2009 г., когда 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. Так, в одной из школ осенью 2008 г. было привито 68% детей, что является хорошим показателем охвата детского коллектива гриппозными прививками. Однако в апреле 2009 г. в этой школе была зарегистрирована вспышка ОРВИ, охватившая более 50% контингента. По динамике заболеваемости, клинической картине и данным лабораторного обследования (изоляция вируса, ПЦР, серологически) был диагностирован грипп, обусловленный вирусом В викторианской эволюционной линии, не входившей в состав вакцины.

Из приведенных примеров видно, что главная трудность борьбы с гриппом заключается в необходимости постоянно обновлять состав гриппозных вакцин. Подготовка нового вакцинного штамма начинается с выбора кандидата из коллекций ведущих лабораторий мира, при этом учитывают антигенную новизну вируса, эпидемиологическую актуальность, репродуктивность на куриных эмбрионах и другие свойства. Решение принимает специальный комитет экспертов ВОЗ, причем выбор штаммов-кандидатов проводится для Северного и Южного полушария ежегодно. В России в соответствии с действующим Приказом № 156-79 от 07.05.1998 года «О подготовке новых вакцинных производственных и диагностических штаммов вируса гриппа и их внедрение в производство вакцин и диагностических препаратов» создана Межведомственная комиссия по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам, одной из задач которой является анализ актуальных штаммов и составление рекомендаций для производителей вакцин. Вакцинные штаммы для инактивированных вакцин (ИГВ) получают из ВОЗ, для живой гриппозной вакцины (ЖГВ) - из НИИ экспериментальной медицины РАМН (НИИЭМ, Санкт-Петербург).

Гриппозные вакцины отечественного производства. В России в 2002 г. создано ФГУП НПО «Микроген», которое объединило основные предприятия, производящие иммунопрепараты, в том числе и гриппозные вакцины — в г. Уфе и г. Иркутске. Кроме того, с 2008 года ГК «Петровакс» производит вакцину Гриппол плюс. В настоящее время отечественные гриппозные вакцины представлены одним препаратом ЖГВ, одним препаратом цельновирионной ИГВ - Грипповак, и полимерсубъединичной вакциной Гриппол и Гриппол плюс с иммуномодулятором полиоксидонием. (таблица). Также в России зарегистрированы и разрешены к применению семь зарубежных ИГВ расщепленного (сплит) и субъединичного типов. Это сплит-вак-

Таблица. Вакцины для профилактики гриппа отечественного и зарубежного производства, применяемые в России

Вакцины	Страна-производитель	Возраст прививаемых, схема введения препарата
ЖГВ	УЛЬТРАВАК (Россия)	Дети с 3 лет и взрослые по 0,5 мл однократно интраназально
ИГВ цельновирионная	ГРИППОВАК (Россия)	Взрослые с 18 лет по 0,5 мл однократно парентерально
ИГВ расщепленные	ФЛЮАРИКС, SmithKline Beecham (Германия) ВАКСИГРИП, Pasteur-Merieux (Франция) БЕГРИВАК, Chiron Behring (Германия) ФЛЮВАКСИН (Китай)	Дети с 6 месяцев до 6 лет по 0,25 мл двукратно парентерально с интервалом 4-6 недель, дети старше 6 лет и взрослые по 0,5 мл однократно парентерально
ИГВ субъединичные	ГРИППОЛ, (Россия) ГРИППОЛ ПЛЮС (Россия) ИНФЛЮВАК, Solvay Duphar (Нидерланды) АГРИППАЛ S1, Chiron Behring (Германия)	Дети с 6 месяцев до 3 лет по 0,25 мл двукратно парентерально с интервалом 1 месяц, дети с 3 лет и взрослые по 0,5 мл однократно парентерально
ИГВ виросомальные	ИНФЛЕКСАЛ V, (Швейцария)	Дети с 6 месяцев до 3 лет по 0,25 мл двукратно парентерально с интервалом 1 месяц, дети с 3 лет и взрослые по 0,5 мл однократно парентерально

цины Ваксигрип (Франция), Бегривак (Германия) и Флюарикс (Германия и Бельгия), субъединичные Инфлювак (Нидерланды) и Агриппал (Италия). Вакцина Инфлексал V (Швейцария) относится к виросомальным препаратам. С 2009 года разрешена к применению расщепленная (сплит) вакцина Флюваксин (Китай).

ЖГВ — единый препарат для детей с трех лет и взрослых — производит филиал ФГУП НПО «Микроген» в Иркутске. ЖГВ вводят однократно физиологичным интраназальным способом, при помощи дозаторов-распылителей. Вирусы, входящие в состав ЖГВ, избирательно размножаются в носоглотке только у восприимчивых к ним людей, имитируют естественный инфекционный процесс и воспроизводят аналогичный иммунный ответ. ЖГВ стимулируют цитотоксическое звено клеточных реакций в виде активации антителозависимых эффекторов и Т-киллеров, создают иммунологическую память и более широкий спектр иммунного ответа. Стимуляция неспецифических факторов иммунитета в ответ на введение живого антигена способствует формированию защиты уже через несколько дней после прививки.

Многолетняя практика иммунизации взрослых и детей ЖГВ в нашей стране подтверждает безопасность прививок, как индивидуально для привитого ребенка, так и для детских коллективов в целом. С 2003 года живую гриппозную вакцину начали производить и использовать в США (вакцина Флюмист, фирма «Авирон»). Интраназальный способ введения вакцины предъявляет повышенные требования к органолептическим свойствам препарата, который вводится распылением в полость носа. До 2005 года в состав ЖГВ входит стабилизатор пептон, обладающий специфическим запахом, который часто оценивают как неприятный. Поэтому в 2005 г. была создана вакцина Ультравак®, в процессе приготовления которой был использован новый стабилизатор М-2, в состав которого входят: сахароза, лактоза, глицин, глутамат натрия, трис, натрия хлорид и раствор желатина. Проведенные НИИ гриппа РАМН исследования выявили преимущества вакцины Ультравак® с новым стабилизатором М-2 по сравнению с ЖГВ на стабилизаторе пептон. Показана высокая иммуногенная активность испытуемых вакцин, при этом показатели вакцины Ультравак® превысили аналогичные показатели ЖГВ на пептоне.

Традиционным способом введения ИГВ является парентеральный. Парентерально ИГВ можно применять только взрослым с 18 лет. Возможность производства цельновирионной ИГВ Грипповак существует в Санкт-Петербурге на предприятии СПб НИИВиС, которое не входит в состав ФГУП НПО «Микроген». По способам очистки и инаktivации вируса ИГВ подразделяют на хроматографическую, центрифужную и элюатно-центрифужную, однако основные требования к качеству конечного продукта, т.е. к содержанию вирусной массы в прививочной дозе (антигенной нагрузке), овалбу-

мина, неоовальбуминовых примесей и др. одинаковы. В прививочной дозе отечественных ИГВ содержится по 10 мкг гемагглютинина вирусов А (H1N1) и А (H3N2) и 13 мкг-вируса В, всего 33 мкг.

Полимер-субъединичную вакцину Гриппол производят в филиале ФГУП НПО «Микроген» в Уфе. Она применяется для вакцинации детей с 6 месяцев и взрослых без ограничения возраста. Гриппол отличается от зарубежных субъединичных вакцин снижением вирусных белков в прививочной дозе (до 15 мкг гемагглютинина суммарно для трех вирусов, с 2005 г. — 20 мкг) и наличием высокомолекулярного иммуномодулятора — полиоксидония. Вакцину вводят внутримышечно или глубоко подкожно.

Полимер-субъединичную вакцину Гриппол плюс производят в ФК ООО «Петровакс» (Московская область). Вакцина содержит суммарно 15 мкг гемагглютинина для трех вирусов и полиоксидоний, в индивидуальной шприц-дозе.

Стратегия и тактика защиты населения в случае возникновения пандемии гриппа

По прогнозам ВОЗ и Федерального Центра по гриппу, при возникновении пандемии гриппа прогнозируемая заболеваемость может составить от 20% до 60% и выше среди различных возрастных и социальных групп населения. Для получения ощутимого защитного эффекта и создания мощной иммунной прослойки необходимо сделать привки не менее 70% всего населения страны. При этом в первую очередь — так называемым «группам риска». Стратегия защиты населения в период пандемии должна быть направлена на сохранение жизнедеятельности социальных структур. Именно поэтому необходимо защищать медицинский персонал, работающий непосредственно с больными или с высокозаразным инфекционным материалом (персонал инфекционных стационаров, поликлиник, бригад скорой помощи, эпидемиологов, вирусологов). При высокой одномоментной заболеваемости велика вероятность дезорганизации хозяйственной и социальной жизни. Ввиду этого следует проводить специфическую профилактику гриппа среди категории работников, обеспечивающих жизнедеятельность данного региона, например, службы общественного порядка, транспорта и т.п.

При расчете необходимого количества гриппозной вакцины для иммунизации населения страны необходимо учитывать такие факторы, как численность населения с учетом возрастной структуры, возрастные пороги использования препаратов, стоимость препаратов, наличие их производства в России.

В условиях надвигающейся пандемии возможны три варианта тактики вакцинопрофилактики гриппа.

1. Защита 70% всего населения России. Этот вариант является оптимальным. При этом подлежит вакцинации свыше 100 млн. человек, столько же потребуются доз вакцины при однократном введении.

2. Вакцинопрофилактика только в группах повышенного риска инфицирования и неблагоприятных последствий заболеваний гриппом. Сюда относятся дети

до 14 лет, подростки 15–18 лет, лица пенсионного возраста. Расчет необходимого количества вакцины для работников сферы обслуживания исходит из их численности по регионам, поскольку местные показатели могут существенно отличаться от соответствующих показателей в среднем по России.

3. Защита медицинского персонала и работников других жизненно важных служб. Этот вариант предусматривает минимальные меры по защите населения.

В сложившейся ситуации, в связи с распространением вируса А (H1N1)/Калифорния/04/09, тактика вакцинации сезонной гриппозной вакциной остается прежней. Применение пандемической вакцины не должно влиять на проведение профилактики сезонного гриппа. Рекомендуется начать проведение вакцинации против пандемического вируса, когда угроза пандемии будет очевидна. Учитывая отсутствие иммунитета к пандемическому штамму у населения, целесообразна двукратная вакцинация с интервалом 21–28 дней. Следует начинать первую вакцинацию, не оставляя запасов на вторую вакцинацию. Инактивированная сезонная и пандемическая вакцины могут вводиться в один день, или с интервалом в один месяц. При дефиците вакцины приоритетными контингентами являются: беременные женщины; люди, ухаживающие за младенцами до 6 месяцев; медицинские работники и работники сферы обслуживания; дети в возрасте от 6 месяцев до 4 лет; дети в возрасте от 5 до 18 лет, страдающие хроническими заболеваниями.

При возникновении пандемии рассчитывать на поступление зарубежных гриппозных вакцин вряд ли возможно, поскольку другие страны - производители вакцин будут в первую очередь защищать свое население. Поэтому так важно иметь собственные вакцинные препараты — пандемические вакцины. Обычно срок приготовления сезонных гриппозных вакцин от получения актуального штамма до начала выпуска вакцин составляет 5–6 месяцев. При создании пандемических вакцин чрезвычайно важным является своевременная идентификация пандемического вируса, быстрое конструирование кандидата в вакцинные штаммы, его испытания и регистрация в качестве вакцинного препарата. Кроме

того, первостепенное внимание уделяется изучению стратегий, которые дают экономию средств на использовании антигена. Введение адьюванта в состав вакцины может повысить эффективность антигена в низких дозах, что позволит получить максимум из ограниченных поставок антигенов и ограниченных производственных мощностей, а использование расщепленного или субъединичных вариантов вакцин позволит повысить эффективность и снизить реактогенность препарата.

Мероприятия по предотвращению пандемии А (H5) ограничились в мире подготовкой вакцин без их массового производства. В нашей стране в 2006–2007 годах на клинических базах ГУ НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург) и ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (Москва) были проведены клинические исследования по оценке реактогенности, безопасности и специфической активности отечественных инактивированных гриппозных вакцин, приготовленных на основе вакцинного штамма NIBGR-14. Вакцинный штамм NIBGR-14 исследуемых препаратов получен методом обратной генетики — реассортант вирусов А/Вьетнам/1194/2004(H5N1) и А/PR8/34 (H1N1) — и был рекомендован Центром ВОЗ по гриппу в Великобритании для приготовления инактивированных гриппозных вакцин против «птичьего» вируса. В результате проведенных исследований была зарегистрирована вакцина Орнифлю (регудостоверение №ЛСР-001481/09.03.03.2009).

В настоящее время в ряде стран завершены клинические исследования пандемических моновакцин на основе вакцинного штамма А (H1N1)/Калифорния/04/09. В США, Австралии и Китае вакцины лицензированы, в европейских странах — находятся в процессе регистрации. В России в сентябре 2009 года начаты и успешно проводятся клинические исследования живой (Инфлювир) и инактивированной (Пандефлю) вакцин против пандемического вируса А (H1N1)/Калифорния/04/09. Успешное проведение испытаний, хорошая переносимость вакцин позволяют надеяться на то, что к началу эпидемического сезона будет налажен промышленный выпуск отечественных пандемических вакцин для проведения массовых прививок населения.

Литература

1. Erofeeva M. K., Stukova M.A., Maksakova V.L., Pozdnjakova M.G., Ohapkina E.A., Vasilieva I.A., Evgrafov V.D., Pozdeev V.K., Krivitskaya V.Z., Voitsehovskaya E.M., Sominina A.A., Kiselev O.I. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza H5N1 vaccine: a phase I clinical trial // International Conference "Preparedness to the influenza pandemic international outlook" — March 15–17, 2007
2. Lance C. Jennings, Dr, PhDa, Arnold S. Monto, Prof, MD, Paul K. S. Chan, Prof, MDc, Thomas D. Szucs, Prof, MDd, Karl G. Nicholson, Prof, MDe. Stockpiling prepandemic influenza vaccines: a new cornerstone of pandemic preparedness plans // The Lancet Infectious Diseases — Volume 8, Issue 10 (October 2008) — Copyright © 2008 Elsevier
3. Pandemic (H1N1) 2009 — update 67 // http://www.who.int/csr/don/2009_09_25/en/index.html
4. Грипп (под ред. Г.Н. Карпухина) — СПб.: Гиппократ, 2001. — 358 с.
5. Erofeeva M.K., Maksakova V.L., Pozdnjakova M.G., Kolyvanova I.L., Войцеховская Е.М., Николаева В.М., Крайнова Т.И. Сравнительная оценка органолептических свойств и иммуногенной активности вакцины Ультравак и вакцины живой гриппозной аллантоисной для интраназального применения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика — 2006, апрель.
6. Erofeeva M. K., Maksakova V.L., Stukova M.A., Kiselev O.I. Проблемы вакцинопрофилактики гриппа в современных условиях // Эпидемиология и вакцинопрофилактика — 2006. — №5 (30). — С. 14-20.
7. Erofeeva M. K., Stukova M.A., Maksakova V.L., Ohapkina E.A., Pozdeev V.K., Pozdnjakova M.G., Krivitskaya V.Z., Войцеховская Е.М., Васильева А.А., Миронов А.Н., Коровкин С.А., Соминина А.А., Киселев О.И. Гриппозные вакцины H5N1:

- Клинические исследования в России // Биотехнология в Казахстане: Проблемы и перспективы инновационного развития. Материалы конференции. – Алматы, 2008. – С. 463.
8. *Зверев В.В., Катлинский А.В., Ерофеева М.К., Стукова М.К., Коровкин С.А., Мельников С.Я., Семченко А.В., Мионов А.Н.* Результаты сравнительного клинического исследования вакцин против вируса гриппа птиц. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 2007, – № 3, – С. 10–16
 9. *Зверев В. В., Семенов Б.Ф.* Иммунопрофилактика – предмет национальной безопасности страны // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2002. – № 2. – С. 2-5.
 10. *Кузнецов О. К., Ерофеева М.К., Мигунов А.И.* Вакцинопрофилактика гриппа, разработка новых вакцин. // В кн.: Грипп и другие вирусные респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия (под редакцией О.И. Киселева, А.А. Сомининой, И.Г. Маринича). – М.: Боргес, 2003. – С. 158–175.
 11. *Кузнецов О. К., Степанова Л.А., Мигунов А.И., Ерофеева М.К.* Активная специфическая профилактика гриппа перед сезонными эпидемиями и при существенном риске пандемии // В кн.: Бюлл. Пробл. Комис. «Грипп, гриппоподобные заболевания, их профилактика и лечение», в.2 (ред. Киселев О.И.), – СПб, 2006
 12. *Медуницын Н. В.* Побочное действие вакцин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2002. – № 2. – С. 10–12.
 13. *Черкасский Б. Л.* Инфекционные и паразитарные болезни человека. // Медицинская газета. – М., 1994.