



Вирусы гриппа



1933

вирус гриппа **A**

*В. Смит, К. Эндрюс,
П. Лейдлоу*

1940

вирус гриппа **B**

Т. Френсис

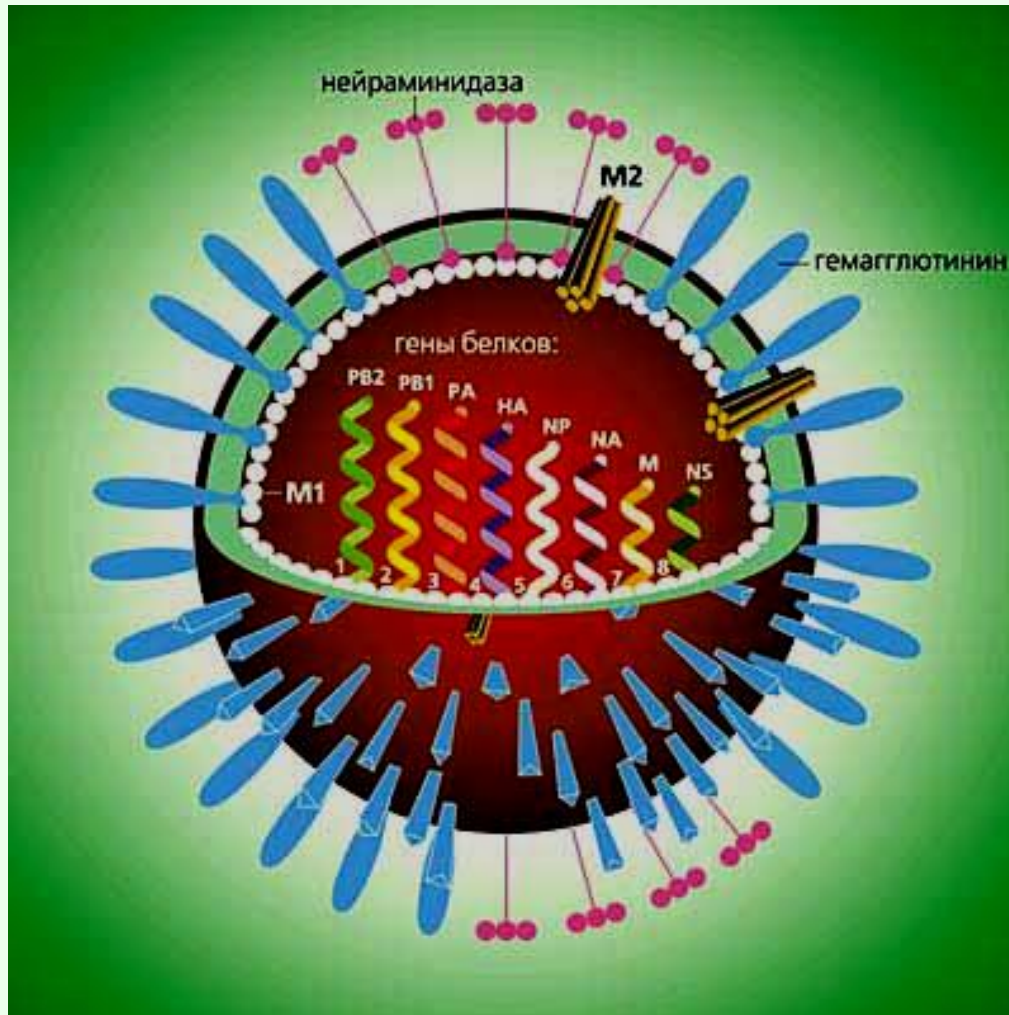
1947

вирус гриппа **C**

Р. Тейлор



Вирус гриппа А





Вирус гриппа А:

изменчивый и капризный

↪ **Отсутствует механизм защиты считывания генома**

«антигенный дрейф» -
минимальные ошибки при
считывании генома
в процессе репликации вируса

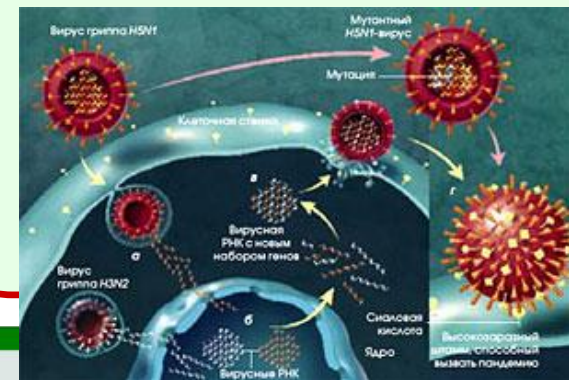
Незначительные изменения
генома вируса гриппа А
развиваются с такой скоростью,
что **популяция всегда
остается восприимчивой к
инфекции**

↪ **Геном вируса разделен на 8 фрагментов (генов)**

«антигенный шифт» -
серьезные изменения
структуры гемагглютинаина

«реассортация» - обмен генетическим
материалом между вирусами гриппа человека
и птиц при одновременном инфицировании

Появление пандемических штаммов вируса гриппа А





Степень и характер вспышек инфекции H_5N_1 , значительный мутационный потенциал вируса, широкое распространение среди крупных популяций птиц и др. факторы позволяют с большой (хотя и не стопроцентной) вероятностью утверждать, что источником следующей пандемии станет **штамм вируса гриппа H_5N_1** (ВОЗ, январь 2006)

Прогнозируемый уровень смертности варьирует от **менее 2 млн до 175-360 млн** (проецирование уровня смертности 1918 на численность современного населения)

Osterholm M. Preparing for the next pandemic.// NEJM, 2005, 352(18):1839-1842

При наиболее благоприятном сценарии развития пандемии уровень смертности составит **2 млн - 7,4 млн** (на основании модели умеренной пандемии 1968-1969 годов)

Avian influenza: assessing the pandemic threat.// WHO, 2005



Вакцины: первая линия защиты



Массовая иммунизация штаммоспецифической вакциной

Эффективна, но невыполнима во время первой пандемической волны
(требуется время на разработку и производство вакцины; производственные мощности ограничены)

Целевая иммунизация отдельных групп населения в порядке приоритетности

- Медицинские работники
- Лица, находящиеся в близком контакте с зараженными или группами высоко риска
- Группы риска (люди старше 65 лет, дети младшего возраста с хроническими заболеваниями)
- Здоровые дети и взрослые

Иммунизация отдельных групп населения с использованием имеющихся в настоящее время вакцин

- Расширенное использование межпандемической трехвалентной гриппозной вакцины
- Создание запасов вакцины против штамма H_5N_1 («макет вакцины»)
- До возникновения пандемии иммунизация приоритетных групп населения вакциной против штамма H_5N_1 («макет вакцины»)
- Во время пандемии – бустерная иммунизация вакциной из пандемического штамма



Создание «макета вакцины» против вируса гриппа А Н₅Н₁



Разработчик	Способ введения, содержание антигена в 1 дозе	Контингент привитых	Эффективность
2004 – 2005 год Sanofi Pasteur	В/м, дважды , 90 мкг , 45 мкг, 15 мкг, 7,5 мкг	451 доброволец (18 - 64 года)	титр АТ выше защитного у 54% (РТГА) и у 58% (РН)
2005 год - ... Chiron	<i>проводятся клинические испытания (вакцина с адьювантом MF 59)</i>		
2005 год - ... Baxter International	<i>проводятся клинические испытания (цельновирионная)</i>		
2006 – 2007 НПО Микроген, Россия	В/м, дважды , 45 мкг, 30 мкг 15 мкг	240 добровольцев (18 – 50 лет)	титр АТ выше защитного у 50% (РТГА) и у 75% (РН)

**В соответствии со стратегическими
рекомендациями ВОЗ
по предупреждению возможной
пандемии гриппа
в Российской Федерации
разработаны экспериментальные
вакцины против вируса гриппа птиц H_5N_1 .**

Вакцина гриппозная
инактивированная
полимер-
субъединичная
(ВГИПС)

Вакцина гриппозная
инактивированная
субъединичная
сорбированная на
гидроокиси алюминия
(ОрниФлю)

Отечественные инактивированные гриппозные вакцины созданы на основе вакцинного штамма NIBRG-14, который был передан в НИИ гриппа в апреле 2005 Национальным институтом биологических стандартов и контроля (NIBSC, Великобритания). Данный штамм получен методами обратной генетики с использованием сертифицированных для производства вакцин клеток Vero и лабораторных протоколов, учитывающих конечное использование вакцины для введения людям. Вакцинный штамм NIBRG-14 имеет в геноме модифицированный ген H5 гемагглютинаина, интактный ген нейраминидазы вируса A/Вьетнам/ 1194/2004 (H₅N₁) и внутренние гены вируса гриппа A/ PR8/34 (H₁N₁). Центром ВОЗ по гриппу штамм NIBRG-14 рекомендован для приготовления инактивированных гриппозных вакцин против «птичьего» вируса.

Вакцина гриппозная инактивированная полимер-субъединичная (ВГИПС)

Производитель - ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, филиал в г. Уфа.

Вакцина гриппозная инактивированная полимер-субъединичная (ВГИПС) представляет собой поверхностные гликопротеины (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирионов вируса гриппа птиц серотипа H_5N_1 , в комплексе с водорастворимым высокомолекулярным иммуностимулятором N-оксидированным производным поли-1,4-этиленпиперазина (*полиоксидоний*).

вариант вакцины	содержание гемагглютинина вируса гриппа птиц H_5N_1 , мкг	содержание полиоксидония, мг
1	15	0,25
2	30	0,5
3	45	0,75

Вакцина гриппозная инактивированная

субъединичная сорбированная на гидроокиси алюминия

Производитель - ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, филиал в г. Уфа.

Вакцина гриппозная инактивированная субъединичная (ОрниФлю) представляет собой поверхностные гликопротеины (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирионов вируса гриппа птиц серотипа H_5N_1 , сорбированные на гидроокиси алюминия

серия вакцины	содержание гемагглютинаина вируса гриппа птиц H_5N_1 , мкг	содержание гидроокиси алюминия, мг
02.04.06	15	0,5
03.03.06	30	0,23
01.02.06	45	0,22

Контингент добровольцев

В сравнительном клиническом исследовании участвовало **120 человек**, полностью соответствующим «критериям включения»

«критерии включения» -

возраст от 18 до 50 лет, серонегативные по отношению к вирусу гриппа типа А H₅N₁ (титр АТ < 1:10), письменное информированное согласие добровольца

«критерии исключения»

- аллергическая реакция на белок куриного яйца и/или предшествующую вакцинацию против гриппа
- бронхиальная астма, хронические заболевания легких, хронический ринит, первичный иммунодефицит, иммуносупрессия, острые инфекционные и неинфекционные заболевания
- наличие в анамнезе лейкоза, рака, гепатита В и С, положительной реакции на ВИЧ-инфекцию
- получение препаратов иммуноглобулинов или переливание крови в течение последних трех месяцев
- беременность и период лактации
- участие в каком-либо другом исследовании

Динамика лабораторных показателей у добровольцев в процессе вакцинации

Общий анализ крови

Средние значения показателей общего анализа крови у всех добровольцев незначительно изменялись в пределах нормальных значений

Общий анализ мочи

Средние значения показателей общего анализа мочи у всех добровольцев достоверно не изменялись относительно исходных значений

Общий уровень IgM, IgG, IgA и IgE

Уровень иммуноглобулинов М, G, А, и E в процессе вакцинации не претерпевал существенных изменений относительно исходных значений

Вакцинация препаратами ОрниФлю и ВГИПС разных серий не оказывала существенного влияния на динамику лабораторных показателей



Глобальная Программа ВОЗ по надзору за гриппом

Создана в
1947 году

113
национальных лабораторий
из 84 стран мира

*Сбор образцов
циркулирующих
вирусов гриппа*

4 референс-центра
Лондон,
Атланта,
Мельбурн,
Токио

*доскональное
изучение
циркулирующих
вирусов гриппа*

*Рекомендации
по созданию сезонных вакцин
против гриппа.
Расшифровка случаев,
подозрительных на H_5N_1*



Рекомендации ВОЗ на эпидсезон 2007-2008

(северное полушарие)



A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) *
B/Malaysia/2506/2004

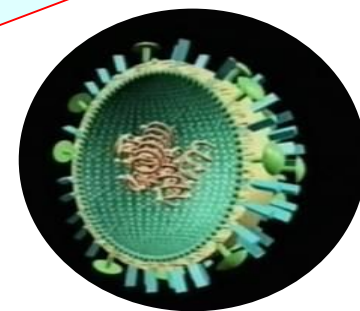
* *A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) или A/Hiroshima/52/2005*

ГРИПП –

**массовая детская инфекция
с высокой летальностью и
многочисленными
осложнениями**

**заболевает
30-40%
школьников**

**госпитализируют
от 5-10% до 20%
заболевших**



летальность

< 6 мес	0,88 на 100 тыс.
6 – 24 мес	0,35 на 100 тыс.
5 – 10 лет	0,15 на 100 тыс.

ОСЛОЖНЕНИЯ (частота, %)

отит	18,5
астма	10,3
круп	3,0
пневмония	3,0



**Грипп у детей –
угроза здоровью
взрослых членов семьи**

**От больных
гриппом детей
заражается
до 17% родителей**

**Один
случай гриппа
у ребенка
сопряжен с потерей
1,34 рабочих дней
родителями**

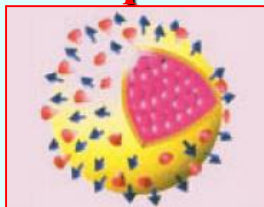


Инактивированные противогриппозные вакцины



вакцины первого
поколения

цельновирионные



*обеспечивают достаточный
иммунный ответ, но их
применение сопровождается
повышенным риском побочных
эффектов*

вакцины второго
поколения

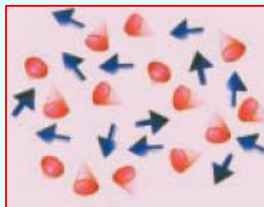
расщепленные (сплит)



*содержат все внутренние и
поверхностные антигены,
необходимые для адекватной
индукции иммунитета, при
этом в них нет реактогенных
липидов*

вакцины
третьего
поколения

субъединичные



*содержат только
поверхностные антигены
гемагглютинин и
нейраминидазу*

Расщепленные (сплит) вакцины

вакцина	Содержание гемагглютининов	Консервант	Прививочная доза
БЕГРИВАК (Кайрон Беринг, Германия)	A (H ₁ N ₁) – 15 мкг A (H ₂ N ₃) – 15 мкг B – 15 мкг	нет	0,5 мл (шприц или ампула)
ВАКСИГРИП (Санофи Пастер, Франция)	A (H ₁ N ₁) – 15 мкг A (H ₂ N ₃) – 15 мкг B – 15 мкг	нет	0,25 мл (детская) 0,5 мл мультидозы
ФЛЮАРИКС (ГСК, Англия)	A (H ₁ N ₁) – 15 мкг A (H ₂ N ₃) – 15 мкг B – 15 мкг	мертиолят следы формальдегида	0,5 мл (шприц)



Субъединичные вакцины



вакцина	Содержание гемагглютининов	Консервант	Прививочная доза
АГРИПАЛ S1 (Кайрон Беринг, Германия)	A (H ₁ N ₁) – 15 мкг A (H ₂ N ₃) – 15 мкг B – 15 мкг	нет	0,5 мл (шприц)
ИНФЛЮВАК (Солвей Фарма, Нидерланды)	A (H ₁ N ₁) – 15 мкг A (H ₂ N ₃) – 15 мкг B – 15 мкг	мертиолят следы формальдегида гентамицин	0,5 мл (само- разрушающиеся шприцы)
ГРИППОЛ (Россия)	A (H ₁ N ₁) – 5 мкг A (H ₂ N ₃) – 5 мкг B – 5 мкг полиоксидоний	нет	0,5 мл (ампулы)



Возрастные особенности применения инактивированных вакцин



Вакцина

Возраст

Прививочная
доза

ГРИППОЛ
БЕГРИВАК
АГРИПАЛ S1
ВАКСИГРИП
ИНФЛЮВАК

6 мес – 3 года 0,25 мл

старше 3 лет 0,5 мл

взрослые 0,5 мл

ФЛЮАРИКС

1 год – 6 лет 0,25 мл

старше 6 лет 0,5 мл

взрослые 0,5 мл

противопоказания

- Аллергия к белку куриного яйца
- Аллергия к аминогликозидам
- Аллергические реакции на введение любой противогриппозной вакцины
- Острые/ обострение хронических заболеваний



Международные рекомендации возрастного режима дозирования



Возраст

Количество инъекций

Дозировка

1

или

2*

6-35 мес.



0,25 мл

3-8 лет



0,50 мл

9 лет и
старше



0,50 мл

**дважды, с интервалом не менее 1 мес., для впервые вакцинирующихся*

Ежегодная вакцинация против гриппа в странах Европы (Европейская научная рабочая группа по борьбе с гриппом INFLUENZA)



доз вакцины против гриппа на 1000 человек населения

*Между европейскими
государствами
существуют значимые
различия в масштабах
вакцинации населения,
однако национальные
рекомендации относительно
вакцинации населения
из групп риска
одинаковы практически
во всех развитых странах Мира*



Целевые группы вакцинации против гриппа: **ЛИЦА С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ**



- Старше 65 лет.
- Постоянно проживающие в домах престарелых и инвалидов, страдающие хроническими заболеваниями.
- Взрослые и дети с хроническими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, включая астму.
- Взрослые и дети, которые в предыдущий год нуждались в регулярном медицинском наблюдении или госпитализации вследствие хронических обменных заболеваний (включая сахарный диабет), почечной патологии, гемоглобинопатий, иммуносупрессии (в т.ч. медикаментозной или вызванно ВИЧ)
- Дети и подростки (от 6 мес. до 18 лет) длительно находящиеся на аспиринотерапии и, вследствие этого, имеющие повышенный риск развития синдрома Рея при гриппозной инфекции
- Дети в возрасте от 6 до 23 месяцев
- Женщины, планирующие беременность на период эпидсезона
- Лица в возрасте 50-64 года, вследствие повышенного удельного веса лиц из групп высокого риска

Целевые группы вакцинации против гриппа:

ЛИЦА, КОТОРЫЕ МОГУТ ЗАРАЗИТЬ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУПП РИСКА

- Врачи и средний медперсонал, контактирующие с пациентами, как в амбулаториях, так и в стационарах
- Сотрудники и обслуживающий персонал домов престарелых и инвалидов
- Члены семей (включая детей), работники социальных служб, контактирующие с лицами из групп высокого риска
- Члены семей (включая детей), контактирующие со здоровыми детьми в возрасте от 0 до 23 мес. и особенно с детьми в возрасте от 0-5 мес., которым вакцинация против гриппа не проводится

CDC. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the ACIP. MMWR, April 30, 2004, Vol. 53:1-40



Эффект гриппозной вакцины как средства профилактики инфарктов и инсультов оценивается показателями избыточной смерти в сезон подъема заболеваемости гриппом

В США ежегодно регистрируют 20-40 тыс. случаев избыточной смертности



Избыточная смертность от гриппа в группах риска (на 100 тыс.)

В России показатель избыточной смертности не учитывается

INACTIVATED INFLUENZA VACCINE

WHAT YOU NEED TO KNOW 2006-07

1 Why get vaccinated?

Influenza ("flu") is a contagious disease.

It is caused by the influenza virus, which spreads from person to person through coughing or sneezing.

Other illnesses have the same symptoms and are often mistaken for influenza. But only the influenza virus can cause influenza.

Anyone can get influenza. For most people, it lasts only a few days. It can cause:

- fever
- sore throat
- chills
- fatigue
- cough
- headache
- muscle aches

Some people get much sicker. Influenza can lead to pneumonia and can be dangerous for people with heart or breathing conditions. It can cause high fever and seizures in children. Influenza kills about 36,000 people each year in the United States, mostly among the elderly.

Influenza vaccine can prevent influenza.

2 Inactivated influenza vaccine

There are two types of influenza vaccine:

An **inactivated** (killed) vaccine, or "flu shot," has been used in the United States for many years. It is given by injection.

A **live, weakened** vaccine was licensed in 2003. It is sprayed into the nostrils. *This vaccine is described in a separate Vaccine Information Statement.*

Influenza viruses are always changing. Therefore, influenza vaccines are updated every year, and an annual vaccination is recommended.

For most people influenza vaccine prevents serious influenza-related illness. It will not prevent "influenza-like" illnesses caused by other viruses.

It takes about 2 weeks for protection to develop after the vaccination, and protection can last up to a year.

Inactivated influenza vaccine may be given at the same time as other vaccines, including pneumococcal vaccine.

Some inactivated influenza vaccine contains thimerosal, a preservative that contains mercury. Some people believe thimerosal may be related to developmental problems in children. In 2004 the Institute of Medicine published a report concluding that, based on scientific studies, there is no evidence of such a relationship. If you are concerned about thimerosal, ask your doctor about thimerosal-free influenza vaccine.

3 Who should get inactivated influenza vaccine?

Inactivated influenza vaccine can be given to people 6 months of age and older. It is recommended for people who are at risk of complications from influenza, and for people who can spread influenza to those at high risk (including all household members):

People at high risk for complications from influenza:

- People 65 years of age and older.
- Residents of long-term care facilities housing persons with chronic medical conditions.
- People who have long-term health problems with:
 - heart disease
 - kidney disease
 - lung disease
 - metabolic diseases, such as diabetes
 - anemia, and other blood disorders
- People with certain muscle or nerve disorders (such as stroke disorders or severe cerebral palsy) that can lead to breathing or swallowing problems.
- People with a weakened immune system due to:
 - HIV/AIDS or other diseases affecting the immune system
 - long-term treatment with drugs such as steroids

4 When should I get influenza vaccine?

The best time to get influenza vaccine is in October or November.

Influenza season usually peaks in February, but it can peak any time from November through May. So getting the vaccine in December, or even later, can be beneficial in most years.

Some people should get their flu shot in October or earlier:

- people 59 years of age and older,
- younger people at high risk from influenza and its complications (including children 6 through 59 months of age),
- household contacts of people at high risk,
- health care workers, and
- children younger than 9 years of age getting influenza vaccine for the first time.

Most people need one flu shot each year. Children younger than 9 years of age getting influenza vaccine for the first time should get 2 doses, given at least one month apart.

5 Some people should talk with a doctor before getting influenza vaccine

Some people should not get inactivated influenza vaccine or should wait before getting it.

- Tell your doctor if you have any severe (life-threatening) allergies. Allergic reactions to influenza vaccine are rare.
 - Influenza vaccine virus is grown in eggs. People with a severe egg allergy should not get the vaccine.
 - A severe allergy to any vaccine component is also a reason to not get the vaccine.

If you have had a severe reaction after a previous dose of influenza vaccine, tell your doctor.

- Tell your doctor if you ever had Guillain-Barré Syndrome (a severe paralytic illness, also called GBS). You may be able to get the vaccine, but your doctor should help you make the decision.

- People who are moderately or severely ill should usually wait until they recover before getting flu vaccine. If you are ill, talk to your doctor or nurse about whether to reschedule the vaccination. People with a mild illness can usually get the vaccine.

6 What are the risks from inactivated influenza vaccine?

A vaccine, like any medicine, could possibly cause serious problems, such as severe allergic reactions. The risk of a vaccine causing serious harm, or death, is extremely small.

Serious problems from influenza vaccine are very rare. The viruses in inactivated influenza vaccine have been killed, so you cannot get influenza from the vaccine.

Mild problems:

- soreness, redness, or swelling where the shot was given
- fever
- aches

Vaccine Information Statement
Inactivated Influenza Vaccine (6/30/06) 42 U.S.C. §200a-26

Центр по контролю за инфекциями (CDC, Атланта) разработал Информационный бюллетень «Инактивированная вакцина против гриппа»

- Зачем делать прививку?
- Что такое «инактивированная вакцина против гриппа»
- Кому нужна вакцинация
- Когда нужно делать прививку
- Какие реакции могут быть после вакцинации
- Что делать при серьезных реакциях после прививки
- Как получить гарантированную государственную компенсацию за ущерб от вакцинации
- адреса и телефоны «горячей линии»



DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION
NATIONAL CENTER FOR IMMUNIZATION AND RESPIRATORY DISEASES



Национальный проект «Здоровье»



"Особое внимание считаю необходимым уделить... профилактике заболеваний, включая вакцинацию... Мы обязаны существенно снизить распространенность инфекционных заболе-

Выступление Президента Российской Федерации на встрече с членами Правительства, руководством Федерального Собрания и членами президиума Государственного совета 5 сентября 2005 года

