

СЛУЖБА
ИЗВЕСТИЯ

3
2003

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА: ЗА И ПРОТИВ

Ж.И. ВОЗИАНОВА, А.М. ПЕЧЕНКА, О.А. ГОЛУБОВСКАЯ
*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,
 кафедра инфекционных болезней,
 зав. кафедрой академик АМН Ж.И. Возианова*

ключевые слова:

грипп, вакцинация, проблемы

Несмотря на множество исследований, проводимых в различных странах мира, грипп до сих пор считают "самым изученным и самым неизвестным заболеванием". Отсутствие патогномичных признаков на ранних стадиях болезни, сочетание общеинтоксикационного и катарального синдромов, свойственных многим заболеваниям инфекционной и даже неинфекционной природы, весьма затрудняют его клиническую диагностику, способствуя тем самым его распространению и формированию всевозможных осложнений. Это требует продолжения поисков наиболее эффективных путей борьбы с гриппом.

Заболевание, весьма сходное по клинико-эпидемиологическим критериям с гриппом, известно еще со времен Гиппократов. Имеются различные гипотезы о происхождении названия болезни. В средние века неоднократно были описаны эпидемии этого заболевания, причем часто имелось стремление связать возникшую эпидемию с какими-либо силами. Например, итальянцы считали, что в развитии эпидемий гриппа большую роль играют влияния луны и планет, и название "инфлюэнца" это заболевание получило в XIV веке от итальянского "Influenza di Fredo" — влияние планет. По другой версии название "инфлюэнца" происходит от арабского "энф аль анценос" — нос козы, указывая на характерные изменения лица больного. Легкость заражения и быстрота распространения привели к появлению названия "грипп" (от французского "gripper" — схватывать).

Начиная с 1173 года, было описано свыше 90 эпидемий гриппа, 15 из которых носили пандемический характер. Наиболее опустошительной считается пандемия 1918-1919 гг., известная под названием "испанка", во время которой переболело 500 млн. человек, из которых 20 млн. погибло, т.е. почти 1% населения земного шара.

Но только в 1933 году, во время очередной эпидемии гриппа в Англии, в лаборатории доктора Edels Willi Smith был выделен вирус гриппа, который получил название штамм WS — штамм Willi Smith. В дальнейшем в 1940 году в Мельбурне (Австралия) Megill выделил вирус В, а в 1947 году Theilor выделил вирус гриппа С. Активно проводимые в последующие годы исследования, посвященные изучению свойств вируса, позволили выявить его уникальные свойства, объясняющие причину эпидемий и пандемий, сложности борьбы с этой инфекцией.

Установлено, что вирус гриппа имеет довольно сложную структуру и состоит из РНК и двух основных белков — гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). Гемагглютинин отвечает за проникновение вируса в клетку и за образование антител. В результате мутаций гемагглютинина изменяется его конфигурация. Все это

лежит в основе так называемого антигенного дрейфа, что приводит к "ускользанию" вируса от воздействия антител, имеющих в организме. Этот механизм лежит в основе ежегодного подъема сезонной заболеваемости гриппом. Значение нейраминидазы в изменчивости и формировании иммунитета меньше.

РНК вируса гриппа, в отличие от других РНК-содержащих вирусов, имеет сегментарное строение и состоит из 8 сегментов, каждый из которых содержит участок, кодирующий определенный структурный или регуляторный белок. Такое строение позволяет вирусу легко рекомбинировать.

Вирус гриппа имеет три основные подтипы — А, В и С. Вирусы В и С вызывают заболевание только у человека, причем для гриппа С характерны спорадические случаи болезни, при гриппе В могут возникать эпидемии, но никогда — пандемии. Это обусловлено более стабильной по сравнению с вирусом А структурой Н и N. А вот гемагглютинин вируса гриппа А имеет 15 различных подтипов, из которых лишь 1, 2 и 3 могут быть в вирусах, вызывающих заболевания у людей, а остальные — в вирусах птиц и многочисленных млекопитающих. К счастью, гемагглютинин вируса гриппа птиц не расщепляется в человеческих клетках, в связи с чем не происходит распространения вируса в человеческой популяции, хотя сейчас возможность адаптации других, в частности вируса птичьего гриппа, к человеческому организму обсуждается достаточно широко и имеет довольно убедительные доказательства.

В связи с вышесказанным становится понятным, что предсказать возникновение эпидемий гриппа очень сложно.

Так, в 1947 - 1948 гг. возникает новая пандемия гриппа, вызванная подтипом вируса А (H1N1). В 1957 г. на территории Китая зародилась третья пандемия, вызванная подтипом гриппа А/ Сингапур 1/57 (H2N2). По антигенной структуре гемагглютинина и нейраминидазы он резко отличался от своих предшественников. Наконец, в конце 60-х годов разразилась четвертая по счету пандемия XX века, вызванная подтипом вируса гриппа А/Гонконг 1/68 (H3N2).

Человечество не бездействует в борьбе с этой коварной инфекцией. Практически одновременно с открытием вируса начались попытки прогнозирования эпидемий гриппа и борьбы с его распространением.

С 1948 года работает программа борьбы с гриппом ВОЗ, целью которой является оказание помощи в разработке методов ограничения распространения заболевания, снижения тяжести и последствий болезни. На сегодняшний день международная сеть наблюдения ВОЗ состоит из 110 референс-лабораторий, расположенных в 83 странах мира, 12 специализированных вирусологических лабораторий (национальных центров по изучению гриппа) и 4 международных референс-центров:

- Центр по контролю заболеваемости (CDC) в Атланте (США);
- Национальный центр медицинских исследований в Лондоне (Великобритания);
- Центр на базе сотрудничества сывороточных лабораторий в Мельбурне (Австралия) для обслуживания лабораторий в Южном полушарии;
- Центр, расположенный в Национальном институте инфекционных заболеваний в Токио (Япония).

ВОЗ разработала также электронный инструмент, доступный для связи через систему Интернет между центрами, позволяющий практически немедленно обмениваться полученной информацией.

Кроме того, в Европе в 1993 году также была создана Европейская Научная Рабочая Группа (ESVVI), целью которой стало изучение гриппа, его эпидемиологии с целью разработки методов предупреждения эпидемий.

Несмотря на столь титанические усилия мирового сообщества в борьбе с гриппом, это заболевание развивается по своим собственным законам и предсказания, возникнет ли эпидемия и каким будет грипп в данный эпидемический период, практически никогда не сбываются. Прежде всего это происходит потому, что наши знания о закономерностях эпидемий, пандемий, а также механизмах изменчи-

ности вируса гриппа еще весьма недостаточны. Именно поэтому даже рекомендуемые ВОЗ для использования на ближайший сезон вакцинные штаммы вируса не всегда соответствуют тому, который вызывает эпидемию. За последние 15 лет прогностические данные по антигенам не совпали в 1983/84, 1990/91, 1993/1994, 1997/98 годах. Однако исследования, проведенные в Голландии, показали, что вакцина 1989-1990 гг. отличалась от штамма, вызвавшего эпидемию. При обследовании пожилых людей (группа риска), вакцинированных этой вакциной, ни у одного не обнаружили защитного титра антител. Иногда складываются сложные ситуации и в результате поиска новых вакцин. Так, в 1946 году была последняя эпидемия вируса H1N1. 20 лет этот вирус не циркулировал, и вдруг в 1977 году вновь возникла пандемия вируса H1N1, причем заболели в основном люди до 20 - летнего возраста. Что же случилось? Оказалось, что в одной стране решили получить живую вакцину из вируса H1N1. Досконально ее не проверив, привили этой вакциной несколько миллионов людей. Вакцина оказалась недостаточно инактивированной, возникла эпидемия в одной стране, затем вирус стал распространяться по свету. Таким образом, вирус гриппа А (H1N1) 1977 года — лабораторный вирус, практически идентичный тому, что циркулировал в 1946 году (Гендон).

По словам профессора, члена Европейской Академии Ю.З. Гендона, 10 лет работавшего в составе экспертов ВОЗ по гриппу, "грипп возникает не тогда, когда мы его предсказываем, а тогда, когда хочет... Предсказать можно только то, что эпидемия будет. Но когда она будет и какая — никто сказать не может".

В сезоне 2000-2001 года прогнозировали циркуляцию вирусов гриппа А/ H3N2, А/ N1H1 и В. Но так же как и в следующих сезонах 2001-2002 гг., 2002-2003 гг. прогнозы не сбылись или сбылись лишь частично. Если эти вирусы и циркулировали, то эпидемий гриппа не было.

Несмотря на все прогнозы, с 1999 года удельный вес заболевших гриппом, для примера, в Швейцарии составил лишь около 8% (в странах СНГ болело около 10% населения). В период сезонной повышенной заболеваемости в разных странах даже на одной территории циркулировали различные штаммы вируса. В одних странах циркулировали вирусы всех трех серотипов (А/ H3N2, А/ H1N1 и В), в других — 2 серотипов, а в третьих — одного.

Весьма актуальной в настоящее время становится изучение возможности образования и распространения новых серотипов вируса гриппа, процесса их адаптации в человеческой популяции. Так, в 1997 году в Гонконге произошла первая вспышка "птичьего" гриппа А/ H5N1 у людей, причем заражение произошло непосредственно от птиц без вовлечения промежуточных носителей. Инфекция была подтверждена у 18 больных, 6 из которых умерли. Клинические проявления варьировали от бессимптомного течения до тяжелейшего пульмонита и полиорганной недостаточности. Вспышка была остановлена в конце декабря 1997 года уничтожением более чем 1,5 млн. кур на большой территории. В 2003 году в прессе промелькнула информация о вспышке этого гриппа у кур в Нидерландах, что привело к очередному уничтожению птиц. Возможно, на этом примере мы видим постепенное распространение совершенно нового серотипа вируса гриппа А, который после определенной мутации и адаптации в человеческой популяции станет очередным новым вирусом, который сможет вызвать пандемию сродни "испанки".

Так что же человечество может противопоставить жестокому и коварному врагу под названием "грипп"? Прежде всего — профилактика, ну а если болезнь все-таки возникла, — своевременное выявление и грамотное лечение больных. Самым надежным средством профилактики гриппа остается вакцинация.

В настоящее время производятся и применяются на практике инактивированные цельновирионные, субвирионные или расщепленные (сплит), а также субъединичные поливалентные гриппозные вакцины. Проходят клинические испытания инактивированная муконазальная вакцина, преимуществом которой является стимуляция, помимо гуморального и клеточного, также местного иммунитета. Многочисленные фармакологические фирмы, производящие вакцины, рекомен-

дуют массовую ежегодную вакцинацию против гриппа. Однако постепенно накапливаются данные, свидетельствующие о том, что эта процедура далеко не всегда оправдана, но зато почти всегда содержит элементы риска. В прошедший сезон в период эпидемии гриппа в России в г. Омске и некоторых других городах (откуда были получены сообщения) большинство вакцинированных против этого заболевания людей заболели, причем в тяжелой форме.

В США ежегодно от гриппа, его осложнений или заболеваний, связанных с ним, умирает в среднем 20 000 человек. Статистика 1972 - 1996 гг. И это в США — стране, где профилактические прививки получили наибольшее распространение, где пропаганда профилактических прививок находится на высочайшем уровне. Эти данные еще раз подтверждают, что вакцинация — не гарантия успеха, особенно если это касается такой инфекции, как грипп. Но в 1997 году в США против гриппа было вакцинировано лишь 30% лиц старше 65 лет (группа риска) и только около 34% здоровых.

Можно ли говорить о совершенной безопасности прививок вообще и, в частности, против гриппа? Всегда ли строго соблюдается основное правило вакцинации — иммунизация практически здорового человека, то есть не имеющего никаких противопоказаний к осуществлению этой процедуры? Искусственная иммунизация всегда рассматривалась как вынужденная мера, необходимая для устранения опасности для здоровья. Придумана она была не просто для сдерживания эпидемий, а как одна из мер в комплексной борьбе с теми или другими болезнями. Вакцины воздействуют не на бактерии и вирусы, а на иммунную систему человека, реакции которой на искусственно измененный инфекционный агент также могут быть непредсказуемы. Это может проявиться различными поствакцинальными осложнениями, возникающими в ранние и поздние сроки от момента введения вакцины.

Эффективность вакцинации зависит от двух основных факторов: качества вакцины и здоровья прививаемого. Вакцины как чужеродные белки никогда не были абсолютно безопасными. Например, в комментариях к "Законодательству, регулиющему иммунизацию населения США", сказано: "Вакцины неизбежно небезопасны". И в этом нас убеждают и сведения, касающиеся 6 наиболее признанных европейских вакцин (Chalourka I. et al., 1996).

Характеристика 6 европейских противогриппозных вакцин

Наименование вакцины	Специфический вирусный белок		Эндотоксиновые примеси **		Яичный альбумин*	
	% от общего белка	Оценка	На дозу 0,5 мл	Оценка	На дозу 0,5 мл	Оценка
FLUARIX™	89	++++++	< 0,5 EU	++++++	10 нг	++++++
Vaxigrip	80	+++	64 EU	+	11 нг	++++
Influvac	61	+	0,9 EU	++++	325 нг	+
Agrippal	81	++++	< 0,5 EU	++++++	35 нг	++
Begrivac	80	+++	1,0 EU	+++	11 нг	++++
Fluvirin	88	+++++	4,6 EU	++	10 нг	++++++

* — высокое содержание яичного альбумина способно вызвать реакцию гиперчувствительности у людей с аллергией к яичному белку;

** — различия в содержании эндотоксиновых примесей обуславливают различия в поствакцинальных реакциях.

Таким образом, предлагаемые потребителю вакцины существенно различаются по многим признакам, что требует строго индивидуального подбора вакцины с учетом возраста (особенно это касается детей!), аллергологического анамнеза, наличия и характера хронической патологии и т.д.

Неправильно проведенная вакцинация может только ослабить иммунитет, особенно у лиц с неблагоприятным преморбидным фоном, и спровоцировать еще более тяжелые формы гриппа. Учитывая тот факт, что диагностика гриппа преимущественно

но клиническая, весьма сомнительной становится и оценка эффективности вакцинации, поскольку четкое соблюдение всех показаний и противопоказаний к вакцинации, в том числе и оценка изначального иммунологического статуса каждого человека перед проведением прививки в условиях массовости вообще невозможна. Необходимо помнить о золотом законе медицины — "не навреди!" К тому же вакцинацию следует проводить не позднее, чем за 3-4 недели до начала эпидемии. Абсолютно недопустима вакцинация на фоне начавшейся эпидемии, так как инфицирование человека до формирования поствакцинального иммунитета может привести к еще более тяжелому течению болезни в связи с дополнительной антигенной нагрузкой.

Поэтому, в силу указанных причин, в тех же США существуют четкие показания для вакцинации против гриппа. Она предлагается только лицам групп риска: тем, у которых в силу возраста, имеющихся различных хронических заболеваний высока вероятность развития тяжелых осложнений, тем, которые могут заразить гриппом лиц групп риска, женщинам, у которых 2-3-й триместр беременности совпадет с периодом возможной эпидемии.

Серьезной проблемой является регистрация и учет поствакцинальных осложнений. В связи с этим во всем мире создаются специальные компьютеризированные программы слежения за побочным действием вакцин. Наиболее известной из них является компьютерная система VAERS (vaccine adverse event reporting system), внедренная в США в 1990 году. Ежегодно через эту систему органы здравоохранения США получают более 10 000 сообщений о побочных эффектах вакцинации, 20% из которых следует рассматривать как серьезные (смерть, тяжелая патология, инвалидность, госпитализация). Эти сообщения посылают не только медицинские работники, но и родители. В качестве дополнительного источника информации используется также программа активного выявления побочных эффектов VCD (vaccine safety data bank). И даже при наличии такой системы по-прежнему остается проблема неполноты и неполноценности сообщений. Так, американский ученый R. Chen (1999) считает, что через систему VAERS удается собрать только 25% информации, необходимой для всестороннего эпидемиологического анализа побочных эффектов. А что может предложить наша система регистрации и оценки побочных эффектов вакцинации, функционирование которой целиком зависит от медицинских работников, производящих вакцинацию?

Открытие феномена вакцинации для перевода болезни в "малую" форму с формированием специфического иммунитета, несомненно, является едва ли не самым выдающимся открытием человечества. Тем не менее, никогда не следует ставить задачу ликвидации того или иного заболевания, т.к. за грубое вмешательство в процессы биогеоценоза приходится платить. При массовом наступлении на возбудителей (антибиотики, вакцины, различные биоциды в порошках, мыле и т.д.) у микроорганизмов появляются новые способы самосохранения и выживания, проявляющиеся прежде всего в приобретении ими новых свойств. Это в свою очередь определяет вспышки заболеваний с большим количеством атипичных, трудных для своевременной диагностики случаев. Создатель дифтерийного анатоксина Гастон Рамон предостерегал, что микроорганизмы нельзя "уничтожить и не ждать ответного удара, ведь освободившееся место под солнцем займут другие... микроорганизмы". И в настоящее время мы наблюдаем не только рост атипичных форм того или иного заболевания, но и возникновение новых вирусных инфекций.

Сейчас не исключают в связи с прививками развитие целого ряда патологических состояний, таких как аутизм, болезнь Крона, синдром Гийена-Барре, аллергические реакции, сахарный диабет, системная красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит. Однако доказать их связь с вакцинальными штаммами микроорганизмов на современном этапе развития науки весьма сложно, так как патологический процесс может поддерживаться не только самим возбудителем, но и различными реакциями иммунитета, возникающими на лабораторный штамм вируса. Что же касается вакцинации против гриппа, то неизвестно, как ежегодные прививки против гриппа скажутся на организме человека, не приведет ли это к перегрузке иммунной системы.

Практически во всех цивилизованных странах предусмотрена выплата финансовых компенсаций в случае развития тяжелых поствакцинальных реакций. В нашей стране об этом предпочитают умалчивать и законодательно права вакцинируемого лица практически не защищены.

И, наконец, оценивая эффективность и целесообразность осуществления вакцинации против гриппа необходимо не забывать о достоверности статистики, которая в нашей стране заставляет желать лучшего, поскольку заболеваемость гриппом регистрируется вместе с другими ОРВИ (рубрика "грипп и ОРВИ"). Поэтому сезонный осенне-зимний подъем заболеваемости ОРЗ закономерно расценивается как грипп с соответствующим ажиотажем, рекламой противогриппозных вакцин и средств. А поскольку этиологическая структура не расшифровывается из-за нашей бедности (отсутствие аппаратуры, диагностикумов), остается лишь надеяться, что весьма популярная в нашей стране вакцинация "для галочки" в какой-то момент попадет "в яблочко" и окажется эффективной. Но говорить об эффективности вакцинации, если ее получили не более 10% населения — несерьезно, для этого необходимо охватить прививками практически всех (85-90%). А это не только нереально, но и вряд ли необходимо. Исключение составит лишь ситуация, когда появится и будет циркулировать в человеческой популяции совершенно новый штамм вируса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бектимиров Т.А. Современные подходы к изучению поствакцинальных реакций и осложнений. — Бюллетень вакцинации №4(10) июль-август 2000 г. — С. 20-25.
2. Гендон Ю.З. Можно ли прогнозировать гриппозные эпидемии и пандемии? — Бюллетень вакцинации, №4 (22) июль-август 2002. — С. 10-19.
3. Гендон Ю.З. Стратегия борьбы с гриппом при помощи вакцин // Вакцинация, 1999, 5:3.
4. Гордон Ада. Вакцины и вакцинация. Обзорная статья // Международный медицинский журнал. — 2002. — №1. — С. 23-27.
5. Міроненко А.П., Деміховська О.В., Степанова Ж.В. Оцінка епідеміологічної та імунологічної ефективності субодичної інактивованої протигрипової вакцини // Сучасні інфекції. — 2001. — №3. — С.127-133.
6. Міроненко А.П. Стан специфічної профілактики грипу в Україні та деякі її економічні аспекти // Сучасні інфекції. — 2001. — №2. — С.117-119.
7. Слепушкин А.Н. Всемирная программа действий ВОЗ по эпиднадзору и борьбе с гриппом // Бюллетень вакцинации. — 2002. — №4 (22). — 12 с.
8. Семенов Б.Ф. Взгляд на вакцинацию в XXI веке. Материалы заседания консультативной группы международной организации "Инициатива в области вакцинации детей", 9-10 ноября 1998, Женева. — С. 15-17.
9. Chan P.K. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997 // Clin Infect Dis 2002 May 1; 34 Suppl. 58-64.
10. Chen R. In Vaccines. Eds. Plotkin S.A., Orenstein W.A., 1999. W.B. Saunders Co, Philadelphia, Londonn, Toronto, Tokyo. Pp. 1144-1163.
11. Demmler G.J. Diagnosing influenza: Just how accurate are the new rapid tests // The J of Respiratory Dis 2000 Nov 21; 11, 661.
12. Preparing for this year's influenza season // The J of Respiratory Dis 2000 Sep 21; 9: 551-554.
13. Ruben F. In options for the control of Influenza III, Elsevier. — 1996. — P. 137-139.
14. Schmitt H.J., Booy R., Well-Oliver C. et al. Child vaccination policies in Europe: a report from the Summits of Independent European Vaccination Experts // Lancet 2003 Feb; 3: 103-108.

УДК: 616.92:5:616-022.1:15.371

Ж.І. Возіанова, А.М. Печінка, О.А. Голубовська

Вакцинація проти грипу: за і проти

У статті обговорюються проблеми прогнозування епідемії грипу і необхідності вакцинації проти цього захворювання. Автори вважають, що прогнозування епідемії є неефективним, а вакцинація повинна мати суворі показання і необхідні протипоказання.

UDC: 616.92:5:616-022.1:15.371

Zh.I. Vozianova, A.M. Pechinka, O.A. Golubovska

Vaccination against influenza: positive and negative sides

The problems of prognosis of influenza's epidemic are discussed in this article. Authors don't consider the prognosis of epidemic to be effective, and vaccination must have strict indication and necessary counterindications.