

Актуальность четырехвалентных гриппозных вакцин. Мировой опыт

А. Д. М. Е. Остерхаус

Научно-исследовательский центр опасных и зоонозных инфекций, Ганновер, Германия

Резюме

Дан обзор вирусологии гриппа, и особенностей истории эволюции возбудителя. Приведены данные международного многолетнего мониторинга и результаты собственных исследований, свидетельствующие о высоком пандемическом потенциале вируса в связи с его способностью постоянно меняться. На примерах анализа незначительных, но постоянных изменений сезонных вирусов гриппа рассмотрены потенциальные угрозы. На основании накопленного опыта и расчетов, полученных в математических моделях, дается оценка вакцинации как наиболее эффективного превентивного мероприятия и обоснование актуальности применения четырехвалентных вакцин против гриппа, особенно у молодых людей.

Ключевые слова: грипп, четырехвалентная вакцина

The Relevance of Tetravalent Influenza Vaccines. World experience

A. D. M. E. Osterhaus

Research Center for Dangerous and Zoonotic Infections, Hannover, Germany

Abstract

An overview of influenza virology, epidemiology and evolution history peculiarities is given. Data from international influenza survey and own study results are presented demonstrating influenza virus high pandemic potency due to its ability to change constantly. Using the examples of seasonal influenza minor but constant changes, virtual pandemic hazard is discussed. Based on the international surveillance data and using mathematical model findings, vaccination is considered to be most effective preventive measure, and justification for quadrivalent influenza vaccine apply, especially in young persons is presented.

Key words: influenza, tetravalent vaccine

В современном мире человечество продолжает регулярно подвергаться атаке разнообразных инфекционных агентов, среди которых преобладают вирусы. Среди них особое место занимает вирус гриппа, это один из известных в настоящее время вирусов, способных постоянно меняться и таким образом уходить от иммунной защиты человека. Кроме того, что вирус гриппа вызывает ежегодные сезонные эпидемии, он обладает потенциалом неожиданно приобретать принципиально новые высоковирулентные и высококонтагиозные формы, стремительно поражающие в кратчайшие сроки население всех континентов.

Существует три типа вирусов гриппа: А, В и С. Вирус гриппа А поражает людей и многих животных, вирусы гриппа В – только людей. Вирус гриппа С инфицирует как людей, так и свиней, но грипп, как правило, носит легкий характер, и потому редко выявляется.

Семейство вирусов типа А многочисленно и разнообразно, но все они пришли к нам от птиц. Вирусы гриппа типа А принято делить на подтипы в соответствии с сочетаниями в их составе различных поверхностных белков, таких как гемагглютинин (H) и нейраминидаза (N). Насчитывается 18 различных подтипов гемагглютинина и 11 – нейраминидазы. В зависимости от того, кто выступает первоначальным носителем вируса гриппа А, говорят птичий

грипп, свиной грипп или т. п. В качестве примера можно привести подтипы вируса птичьего гриппа А: (H5N8), А(H7N2), А(H5N1) и А(H9N2) или свиного гриппа: А(H1N1) и А(H3N2). Водоплавающие птицы являются основным естественным резервуаром для большинства подтипов вирусов гриппа А. Вирусы зоонозного гриппа типа А отличаются от вирусов гриппа человека и редко передаются от человека к человеку. Но периодически именно они вызывают инфекционный процесс у людей, причем зачастую такая инфекция носит весьма тяжелый и даже фатальный характер. Поэтому необходимо внимательно следить за животными-резервуарами, поскольку пандемии, с которыми мы столкнулись в прошлом, все пришли из мира животных. Как правило, от птиц с пассажиром через свиней.

Только за последние два десятилетия имеются данные о более чем полутора тысячах случаев инфицирования людей птичьим гриппом А(H5N1) и А(H7N9) [1]. Более половины зараженных людей погибли. Единственный фактор, который не дает инфекции стать глобальным бедствием – эти вирусы не могут передаваться от человека к человеку. Тревожным сигналом служит тот факт, что в разных странах выявлены случаи заражения от птиц домашних кошек [2–5]. Это свидетельствует о том, что подобным образом вирус А(H5N1) потенциально способен адаптироваться

и к человеку (к млекопитающим), что подтверждается данными о случаях этой инфекции у людей. Поэтому принципиальным является вопрос о том, почему не происходит репликации и распространения вируса и что необходимо для того, чтобы A(H5N1) смог приобрести способность к воздушно-капельной передаче.

В поисках ответа на данный вопрос была проведена серия исследований *ex vivo* на культурах моноцитарных и альвеолярных макрофагов, полученных от здоровых добровольцев, после инкубации с тремя штаммами вируса гриппа А: A(H1N1), A(3N2) и высокопатогенным A(H5N1). Исследования показали, что высокопатогенный вирус A(H5N1), в отличие от сезонного гриппа А не размножается в верхних дыхательных путях, а способен реплицироваться только в легких [6], что определяется различиями в сродстве к сиаловым рецепторам клеток хозяина гемагглютинаина человеческого и птичьего штаммов [7].

Другая серия исследований была посвящена попытке найти ответ на вопрос, что требуется вирусу, чтобы стать трансмиссивным, передаваться между людьми. Специалистами Института вирусологии (Роттердам, Нидерланды) и Университета г. Марбурга (Германия) в экспериментах на хорьках было показано, что для приобретения вирусом A(H5N1) способности к воздушно-капельной передаче у хорьков достаточно всего 5 мутаций: две из них усиливают способность вируса к репликации, третья увеличивает термостабильность гемагглютинаина и снижает рН для облегчения прохождения через клеточную мембрану, еще две модифицируют гемагглютинин, обеспечивая ему способность связываться с теми же сиаловыми рецепторами, что и вирус гриппа человека [8]. Таким образом, это означает, что мы находимся на расстоянии всего-то в 5 мутаций от появления пандемического вируса A(H5N1). Такая «генетическая дистанция» не кажется большой, если учитывать один важный фактор – способность вирусов к сочетанному инфицированию одного хозяина. Биологическое и математическое моделирование показывает – если иммунная система здорового человека успешно справляется с инфекцией, полностью элиминируя вирусы, организм человека с иммунодефицитом потенциально способен стать резервуаром для появления нового пандемического мутанта [8, 9]

Неприятные неожиданности могут преподносить и сезонные вирусы гриппа человека. Они обладают уникальной способностью постоянно меняться. Специалисты классифицируют такие изменения как дрейф и шифт. Примером дрейфа может служить эпидемиологическая ситуация со штаммом A(H3N2) – ежегодные эпидемии разной интенсивности, вызываемые этим штаммом по всему миру, обусловлены появлением новых генетических дрейфовых вариантов в Западной и Юго-Западной Азии, возникающих в результате обмена вирусами

генетической информацией в ходе перманентных круглогодичных эпидемий, пересекающихся во времени, и распространяющихся затем по всем континентам.

Изучение филогенетических деревьев вирусов гриппа А и В показало, что для вирусов A(H3N2) и A(H1N1) характерны более интенсивные нуклеотидные мутации и аминокислотные замены, чем для вирусов гриппа В, которые, оставаясь генеалогически более стабильными, имеют большую дивергентность в пределах своей линии (рис. 1) [10].

Примером антигенного шифта может служить появление в 2009 г. нового пандемического штамма A(1N1)Калифорния/2009pdm. Филогенетический анализ показал, что штамм, названный «свиным гриппом», включал генетические фрагменты четырех вирусов гриппа: человеческого, птичьего и двух вирусов свиного гриппа (происхождением из Северной Америки и Евразии) [11].

Еще одним сюрпризом сезонного гриппа стало появление второго штамма вируса гриппа В. В последние три десятилетия вирусологи регистрируют циркуляцию в человеческой популяции вирусов гриппа В двух различных линий – В/Ямагата (YAMA) и В/Виктория (VICT). При этом анализ данных ежегодного глобального мониторинга демонстрировал возрастающую долю гриппа В в общем паттерне сезонных эпидемий гриппа в ряде регионов; в отдельные сезоны доля гриппа В фактически не уступала, либо превалировала над вирусами гриппа A(H1N1) и A(H3N2). Часто в одном сезоне регистрировали одновременную циркуляцию вирусов гриппа В обеих линий. В частности, в мае 2017 и 2018 гг. отмечена сочетанная циркуляция вирусов гриппа В обеих линий с преобладанием в ряде регионов общей доли гриппа В (рис. 2).

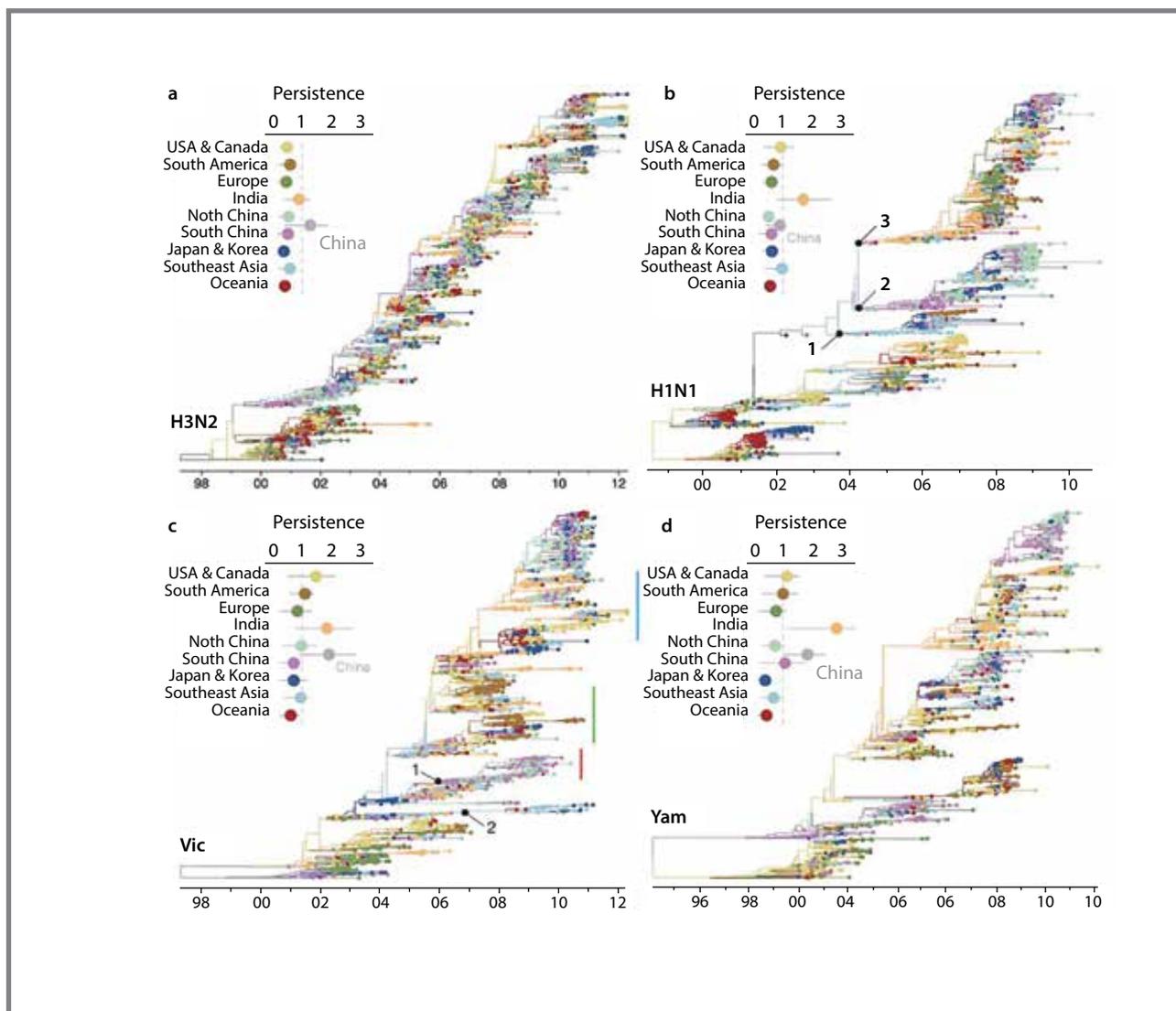
До 2012 г. сезонные трехвалентные гриппозные вакцины включали один штамм вируса гриппа В какой-либо одной из линий. В ряде сезонов вакцинный штамм не соответствовал дикому циркулирующему сезонному штамму. Дополнительно констатировали несовпадение при одновременной циркуляции гриппа В обеих линий. В таких случаях эффективность трехвалентных вакцин может быть снижена на 20–25% (табл. 1) [12–18].

Обращает на себя внимание следующий факт: если сравнить ежегодные рекомендации ВОЗ по штаммовому составу с 1989 по 2016 г., то видно, что частота замены вакцинного штамма В превышает частоту замены штамма А/Н1N1 и лишь немного уступает таковой для штамма А/Н3N2 (рис. 3) [13].

По данным Ambrose и Levin 2012, обоснованием для разработки четырехвалентных вакцин стали следующие факторы:

1. Существенная доля гриппа В в ежегодных эпидемиологических процессах.
2. Невозможность предсказать, какой именно грипп В будет превалировать в предстоящем сезоне.

Рисунок 1.
Филогенетические деревья, построенные на основании данных для 4006 вирусов А(Н3N2) (а), 2144 вирусов А(Н1N1) (b), 1999 вирусов В Викторианской линии (с) и 1455 вирусов В Ямагатской линии.
Ветви окрашены в цвета по географическим регионам обнаружения
Phylogenetic trees based on data for 4006 viruses A (H3N2) (a), 2,144 viruses A (H1N1) (b), 1999 viruses in the Victorian line (c) and 1,455 viruses in the Yamagata line.
Branches are colored in the geographical regions of detection



3. Перекрестный иммунитет после вакцинации трехвалентной вакцины ограничен либо отсутствует [14].

Немаловажен и тот факт, что несовпадение вакцинного и дикого штамма гриппа В в ряде сезонов приводило к значительной заболеваемости населения (рис. 4) [15].

Эпидемиологи США при помощи модели динамики трансмиссии (dynamic transmission model) оценили возможные преимущества перехода с трехвалентной (TIV) на четырехвалентную. Используя комбинированную модель, учитывающую подход к принятию решения и динамику трансмиссии, исследователи спрогнозировали ежегодную заболеваемость гриппом в течение последующих 20 лет (2014–2034 г.) при вакцинации трехвалентной либо четырехвалентной вакциной.

Расчеты показали, что переход с TIV на QIV в последующие 20 лет позволит снизить заболеваемость гриппом В на 27,2% (на 16,0 млн случаев), в том числе – предотвратить 137 600 случаев госпитализации, 16 100 случаев смерти и сохранить 212 000 лет качественной жизни (QALY – Quality-adjusted life years – дополнительные годы жизни – качественный и количественный показатель) (рис. 5). При этом чистая экономия социального бюджета США составит 5,8 млрд долларов США, а увеличение коэффициента эффективности затрат составит US\$27,411/QALY [16].

Первые рекомендации ВОЗ по составу четырехвалентных вакцин были опубликованы для сезона 2012–2013 гг. В настоящее время в ряде стран ЕС, США, Канаде, Австралии четырехвалентная вакцина против гриппа включена в национальные календари профилактических прививок (табл. 2).

Рисунок 2.

Данные лаборатории глобальной системы надзора за гриппом ВОЗ на май 2018 года: доля гриппа В. Среди положительных образцов 5605 (56,1%) были типированы как грипп типа А и 4388 (43,9%) как грипп типа В. Из охарактеризованных вирусов гриппа типа В 428 (84,9%) относились к линии Ямагата и 76 (15,1%) к линии Виктория
Data from the laboratory of the WHO Global Influenza Surveillance System as of May 2018: the proportion of flu B. Among the positive samples, 5605 (56.1%) were classified as flu type A and 4388 (43.9%) as flu type B. Of the flu virus type B 428 (84.9%) belonged to the Yamagata line and 76 (15.1%) to the Victoria line

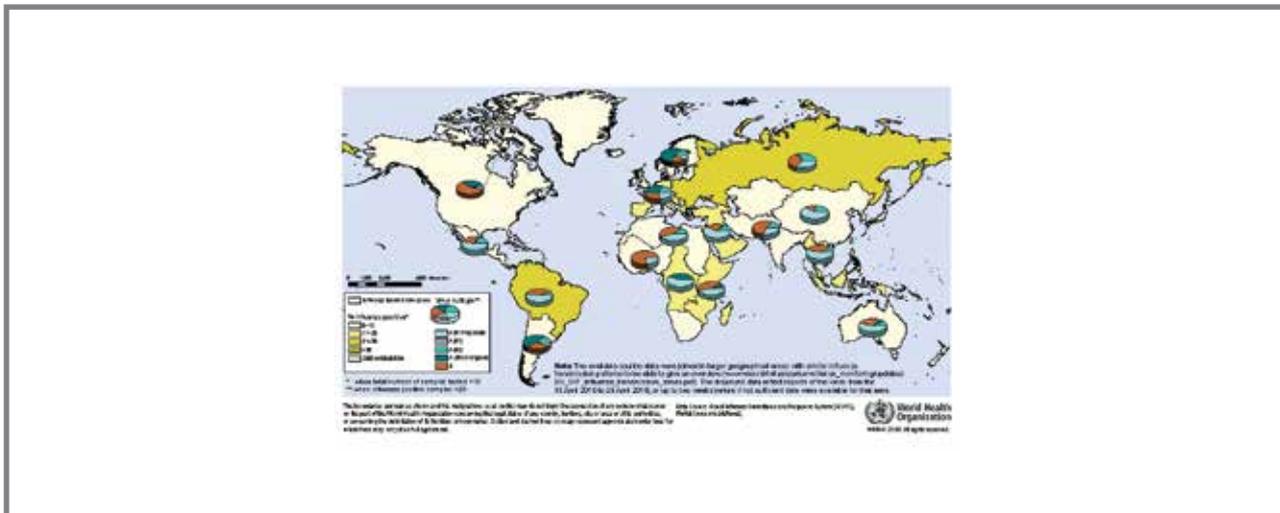


Таблица 1.

Показатели эффективности вакцинации при несовпадении вакцинного и дикого штаммов вируса гриппа В
Indicators of vaccination effectiveness in case of mismatch between vaccine and wild strains of flu B virus

Системный обзор и метаанализ сравнительной эффективности вакцин Systemic review and meta-analysis of the comparative efficacy of vaccines			Эффективность в случае совпадения линии штамма гриппа В Effectiveness in case of coincidence of the strain line of flu B		Эффективность в случае несовпадения линии штамма гриппа В Efficacy in case of incompatibility of the flu B strain line	
Расчетная эффективность вакцин против гриппа В обеих линий Estimated vaccine efficacy against the flu B in both lines	30 РКИ* RCT* 1976–2011 90 000 участников participants	Дети Children (LAIV)** и взрослые adults (TIV)***	%	95 ДИ 95 CI	%	95 ДИ 95 CI
			71	52–82	49	32–61
	34 РКИ* RCT* 2003–2011 95 000 участников participants	Взрослые Adults (TIV)***	77	18–94	52	19–72

*РКИ – рандомизированные клинические исследования. RCT – randomized clinical trials

**LAIV – живые гриппозные вакцины

***TIV – инактивированные гриппозные вакцины

Другое направление составили сравнительные исследования, посвященные оценке влияния исходного уровня антител вакцинируемых на эффективность трех- и четырехвалентных гриппозных вакцин при несовпадении вакцинных и диких штаммов. Метаанализ серологических (по СГТ – по среднегеометрическому антител) и полевых исследований показал, что несовпадение вакцинного и дикого штамма В негативно коррелирует с исходным уровнем антител и что преимущество вакцинации четырехвалентной вакциной наиболее очевидно для младших возрастных групп (рис. 6) [15].

Эти данные в полной мере согласуются с результатами, полученными в ходе крупной многонациональной аналитической работы, посвященной анализу данных о циркуляции и генеалогии вирусов гриппа, собранных партнерскими лабораториями ВОЗ по всему миру с 2000 по 2011 г. [10]. На рисунке 10 приведены данные распределения по возрастам инфицированных гриппом А(Н1N1), А(Н3N2) и В, выявленных в аэропортах Австралии (2000–2011 гг.).

Как видно на рисунке 7, среди инфицированных гриппом преобладают более молодые возрастные группы, из них наиболее уязвимы дети и подростки:

Рисунок 3.
С 1989 по 2016 гг. ВОЗ рекомендовала 29 вакцинных штаммов для включения в состав сезонных вакцин для Северного полушария
From 1989 to 2016. WHO recommended 29 vaccine strains for inclusion in seasonal vaccines for the Northern Hemisphere

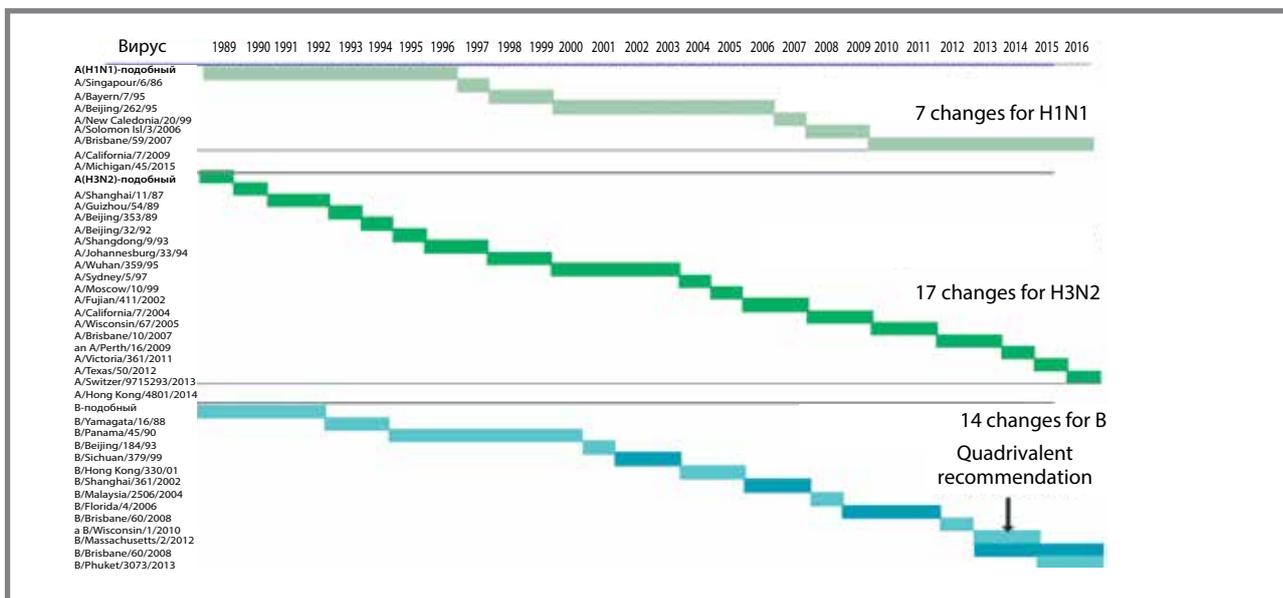
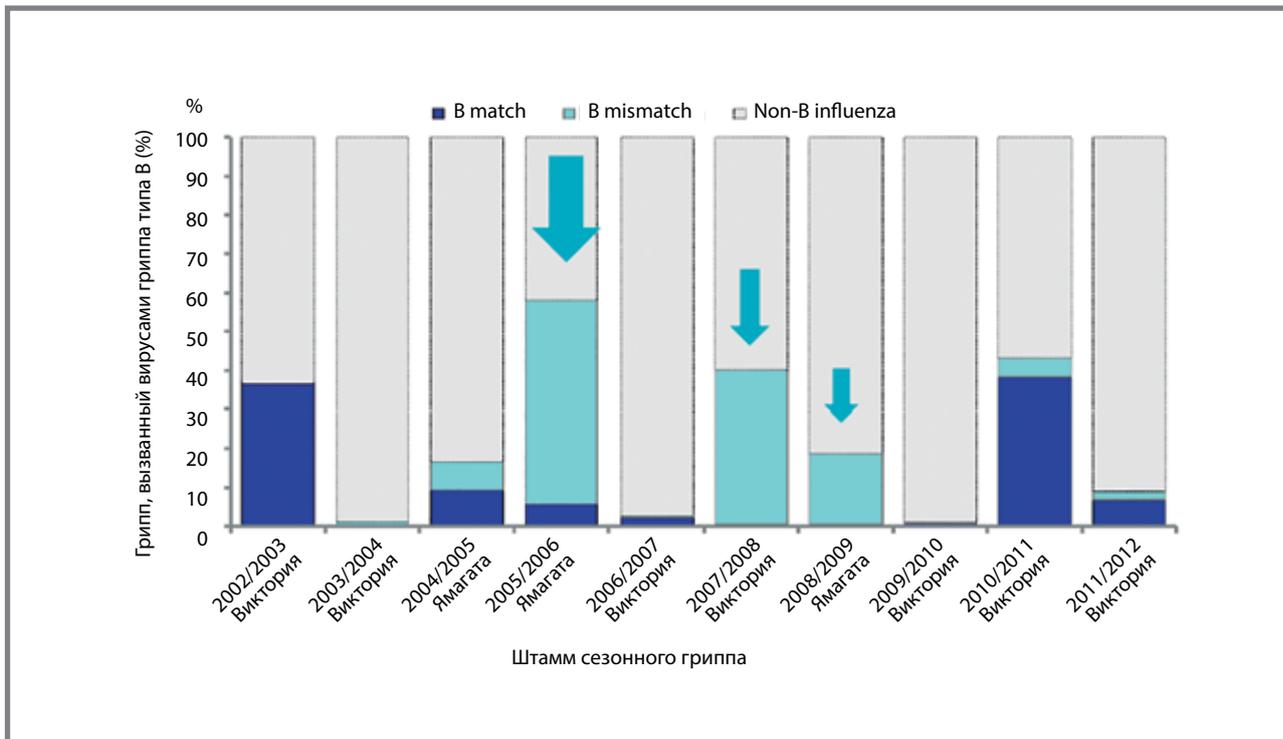


Рисунок 4.
Вклад вируса гриппа типа В в общую популяционную заболеваемость при несовпадении вакцинного и дикого штаммов
The contribution of type B flu virus to the overall population incidence of mismatch between vaccine and wild strains



средний возраст – 16 лет. Именно для них переход с трехвалентной на четырехвалентную наиболее актуален и позволит получить наиболее благоприятный результат.

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что грипп является серьезной инфекцией, которая,

принося ежегодный ущерб, требует постоянного пристального внимания. Общеизвестно, что вакцинопрофилактика – наиболее экономичный и эффективный способ борьбы с данной инфекцией. Особенно важно понять – защищает не вакцина, защищает вакцинация, обеспечивая коллективный

Рисунок 5.

Потенциальные преимущества при переходе с TIV на QIV (адаптировано из Pieter T. de Boer et al. 2016)
The potential benefits of moving from TIV to QIV (adapted from Pieter T. de Boer et al., 2016)

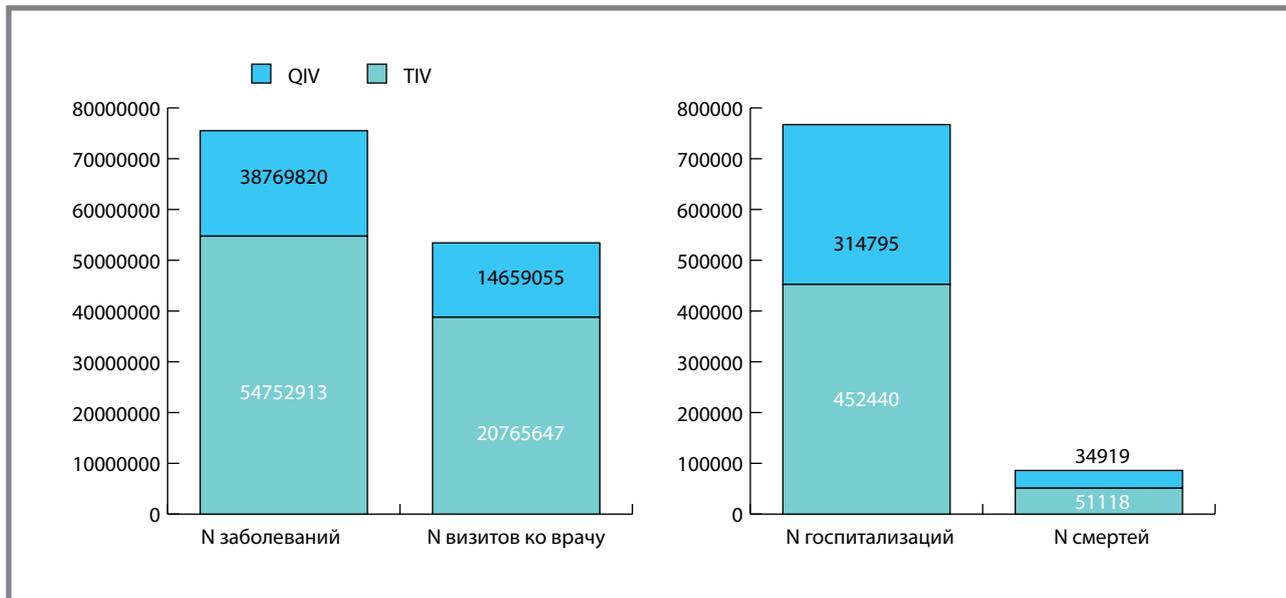


Таблица 2.

Страны, где рекомендованы четырехвалентные вакцины против гриппа
Countries where quadrivalent influenza vaccines are recommended

Страна/ Регулятивный орган Country/Regulatory authority	Год, когда была дана рекомендация The year when the recommendation was made	Возраст/группа вакцинированных Age/group of vaccinated
ВОЗ WHO	2012	Беременные, дети до 5 лет, работники здравоохранения, пожилые люди, лица с хроническими заболеваниями Pregnant, children under 5 years old, health workers, elderly people, people with chronic diseases
Германия Germany	2013	Беременные, дети до 5 лет, работники здравоохранения, пожилые люди, лица с хроническими заболеваниями, лица, планирующие длительные путешествия Pregnant, children under 5, health workers, elderly people, people with chronic illnesses, persons planning long trips
США USA	2013	Дети с 6 месяцев и взрослые Children from 6 months and adults
Гон-Конг Hong Kong	2013	Дети с 3 лет и взрослые Children from 3 years and adults
Канада Canada	2014	Дети с 6 месяцев Children from 6 months old
Италия Italy	2014	Дети с 3 лет и взрослые Children from 3 years and adults
Франция France	2014	Дети с 3 лет и взрослые Children from 3 years and adults
Бельгия Belgium	2015	С 2 лет From 2 years
Бразилия Brazil	2014	Пожилые от 60 лет Elderly from 60 years old
Австрия Austria	2015	С 6 месяцев From 6 months
Великобритания Great Britain	2013	Дети 2–7 лет и лица группы риска 2–18 лет Children 2–7 years and persons at risk 2–18 years old

Рисунок 6.

Влияние несоответствия вакцинного и дикого вируса гриппа В и специфического предсезонного иммунитета на эффективность 3- и 4-валентных гриппозных вакцин. Метарегрессионный анализ иммуногенности и контролируемых полевых испытаний

Influence of incompatibility between vaccine and wild influenza B virus and specific pre-season immunity on the efficacy of 3- and 4-valent flu vaccines. Meta-regression analysis of immunogenicity and controlled field trials

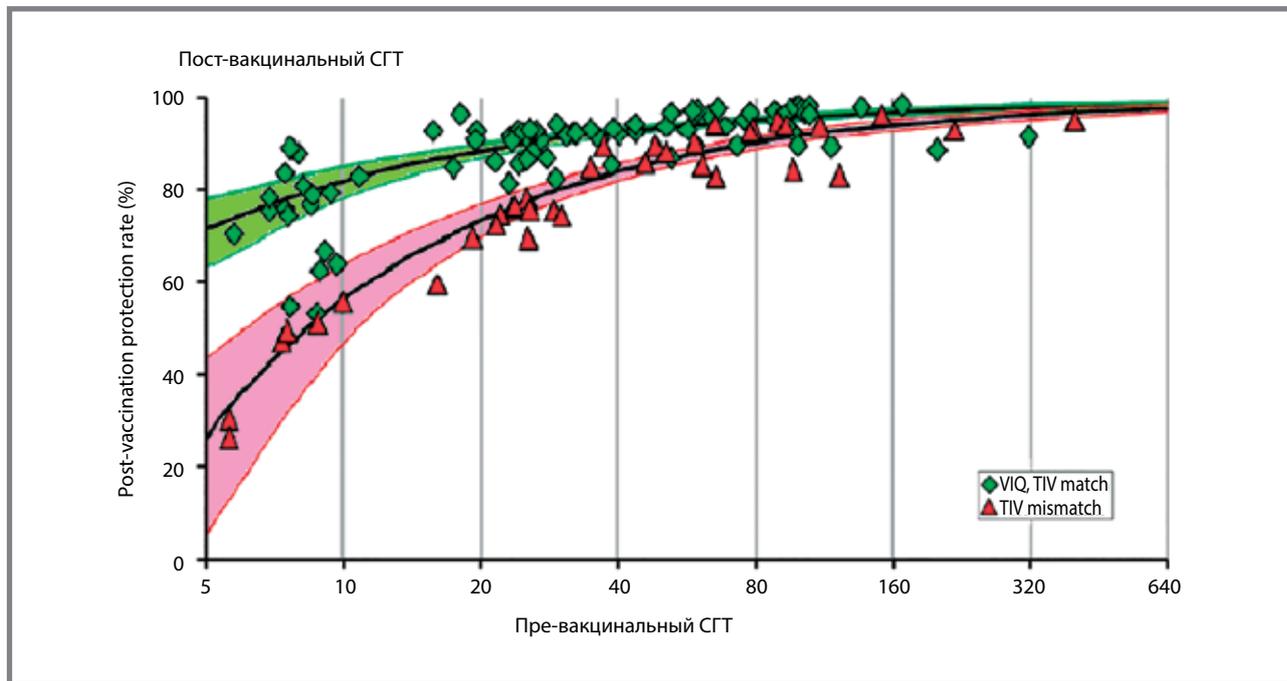
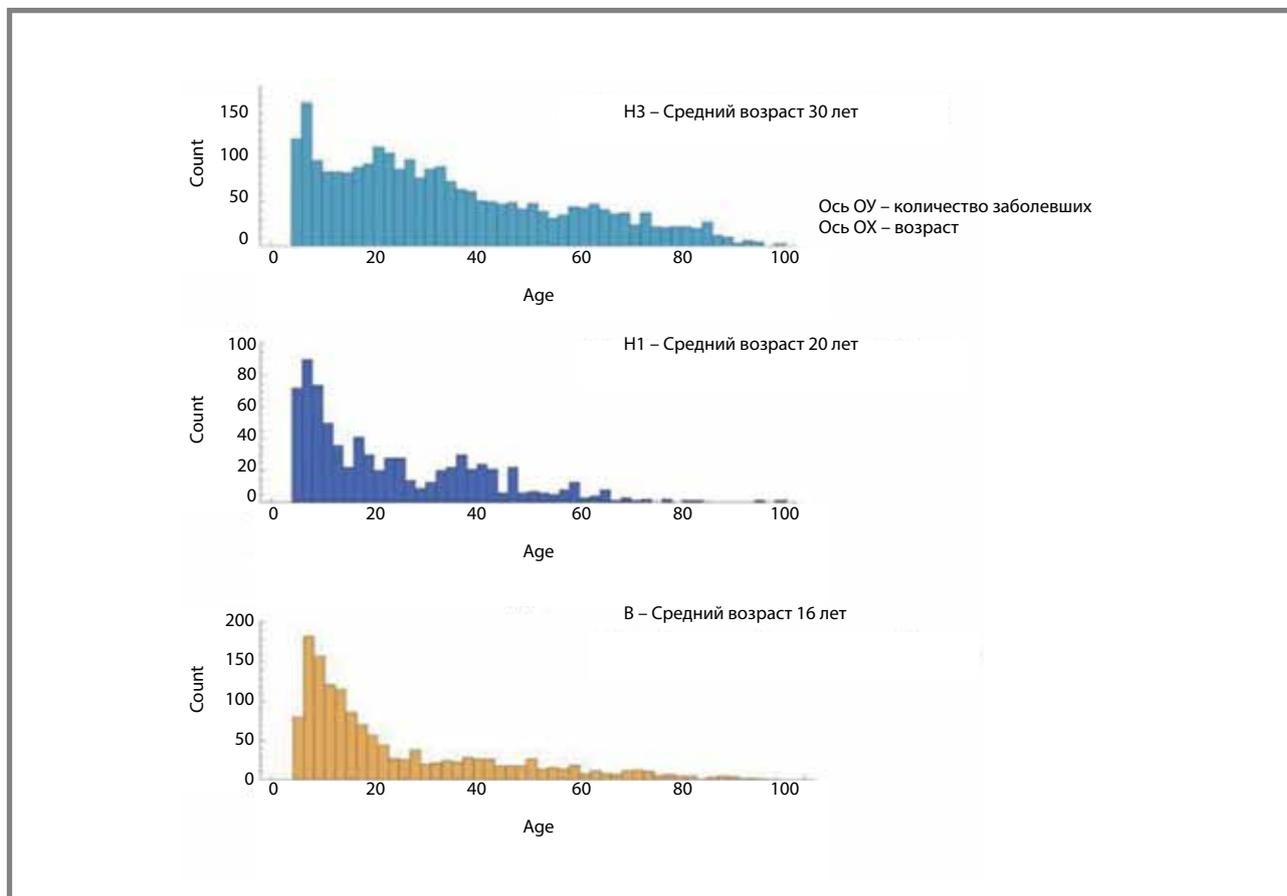


Рисунок 7.

Распределение по возрастам инфицированных гриппом А и В. Австралия, в 2000–2011 гг. (Адаптировано из T. Bedford, 2015)

Distribution by age of flu A and B infected. Australia, 2000–2011. (Adapted from T. Bedford, 2015)



иммунитет и ограничивая циркуляцию опасной инфекции. В США и в ряде стран Европейского Союза ежегодная вакцинация против гриппа показана всем без исключения, начиная с детей 6 месяцев

и старше. Существующий международный опыт показывает – ежегодная вакцинация от сезонного гриппа является ключевым фактором подготовки к пандемии.

Литература/References

- Hui Li, Bin Cao. Pandemic and avian influenza A viruses in humans. *Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment strategy*. Clin. Chest. Med. 2017; 38: 59–70.
- Songserm T, Amonsin A, Jam-on R, Sae-Heng N, Meemak N, Pariyothorn N, et al. Avian influenza H5N1 in naturally infected domestic cat. *Emerging Infectious Diseases*. 2006; 12 (4): 1744–1747.
- http://www.who.int/csr/don/2006_02_28a/en/.
- Palmer J.. Avian influenza in cats. *Australian Veterinary Journal*. 2004; 82 (10).
- Thiry, E., Zicola, A., Addie, D., Egberink, H., Hartmann, K., Lutz, H., Poulet, H., Horzinek, M.C., Highly pathogenic avian influenza h5n1 virus in cats and other carnivores, *Veterinary Microbiology* (2006), doi:10.1016/j.vetmic.2006.12.021.
- van Riel D., Leijten LME, van der Eerden M, Hoogsteden HC, Boven LA, Lambrecht BN et al. Highly Pathogenic Avian Influenza Virus H5N1 infects Alveolar Macrophages without virus Production or Excessive TNF-Alpha induction. *PLOS.Pathogens* June 2011; 7 (6): e1002099.
- Reperant L.A. Kuiken T.; Grenfell BT et al. The immune response and within-host emergence of pandemic influenza virus. *The Lancet* 2014; 384: 2077–2081.
- Linster M, van Boheemen S, de Graaf M, Schrauwen EJA, Lexmond P, Mänz B et al. Identification, Characterization, and Natural Selection of Mutations Driving Airborne Transmission of A/H5N1 virus. *Cell* 2014; April 10: 157 (2): 329–339.
- Eden J-S, Chisholm RH, Bull RA, White PA, Holmes EC, Tanaka MM. Persistent infections in immunocompromised hosts are rarely sources of new pathogen variants. *Virus Evolution*. 2017; 3 (2): vex018.
- Bedford T., Riley S. Barr IG, Broor S, Chadha M, Cox NJ, Daniels RS et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature*. 2015; 523 (7559): 217–220. doi:10.1038/nature14460.
- Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. *New Engl. Journal of Medicine* June 18, 2009; 360 (250): 2605–2615.
- Pebody RG Warburton F, Ellis J, Andrews N, Thompson C, von Wissmann B, Green HK et al. Low effectiveness of seasonal influenza vaccine preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 mid-season results.
- Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356(1416):1861-70.
- Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. // *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2012;8:81–8.
- Beyer WEP, Palache AM, Bouffich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine* 2017; 35: 4167–4176.
- de Boer PT Crépey P, Pitman R, Postma MJ. Cost-Effectiveness of Quadrivalent versus Trivalent Influenza Vaccine in the United States. *Value in Health* 2016; 19: 964–975;
- Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, Woo JC, Wu X. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine* 2010;28:2149–2156.
- Tricco, AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH et al., Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 2013; 11: 153.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Всемирный день борьбы с гепатитом: Диагностировать и лечить гепатит

Вирусные гепатиты В и С представляют собой серьезную проблему для здравоохранения, затрагивающую 325 миллионов человек по всему миру. Они являются базовой причиной рака печени, от которого ежегодно умирает 1,34 млн человек.

Гепатиты В и С – хронические инфекции, которые могут протекать бессимптомно в течение долгого времени, иногда нескольких лет или даже десятилетий. Как минимум 60% случаев рака печени связаны с поздним диагностированием гепатитов В и С. Недостаточный охват тестированием и лечением – самый серьезный пробел, который необходимо ликвидировать для достижения к 2030 г. элиминации гепатита в глобальном масштабе.

Мероприятия, организуемые ВОЗ по случаю Всемирного дня борьбы с гепатитом 2018 г., проходят под лозунгом «Диагностировать и лечить гепатит». Акции и мероприятия ВОЗ на уровне

глобальном, региональном и стран направлены на достижение следующих целей:

- содействие более масштабному оказанию услуг по профилактике, диагностике и лечению гепатита, а также уходу за больными, при этом уделять особое внимание широкому распространению диагностических и лечебных рекомендаций ВОЗ;
- демонстрация передовых методов борьбы с гепатитом и содействие их внедрению в медицинскую практику;
- совершенствовать партнерские отношения и финансирование борьбы с вирусными гепатитами.

Своевременная диагностика и лечение гепатитов В и С могут спасти жизнь людей.

Источник: <http://www.who.int/who-campaigns/world-hepatitis-day/2018>