

УДК 615.371:578.832.1.082.25(574)

А.М. КУАТБАЕВА

Научно-практический центр санэпидэкспертизы и мониторинга,
Агентство по защите прав потребителей Республики Казахстан, г. Алматы

ОБЗОР ИСТОРИИ СОЗДАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ ГРИППА И ТЕКУЩЕГО СОСТОЯНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В КАЗАХСТАНЕ

Изоляция вируса гриппа в 1933 году привела к разработке вакцин против гриппа. Первая инактивированная вакцина против гриппа была одновалентной (вирус гриппа А). Позже было установлено, что вирусы гриппа часто мутируют, в результате чего происходят антигенные изменения. С 1973 года ВОЗ публикует ежегодные рекомендации по составу вакцины против гриппа, исходя из результатов систем наблюдения, которые идентифицируют штаммы, циркулирующие на тот момент. Современные инактивированные трехвалентные вакцины против гриппа содержат два штамма вируса гриппа А и один штамм вируса гриппа В. Согласно позиции ВОЗ, целью профилактики гриппа является снижение частоты возникновения тяжелых заболеваний, осложнений и смертей среди лиц, которые больше всех подвержены риску развития тяжелого гриппа. С целью профилактики заболеваемости гриппом в Казахстане ежегодно проводится кампания по вакцинации населения против гриппа по эпидемиологическим показаниям. Все гриппозные вакцины, зарегистрированные и применяемые в РК, производятся из актуальных штаммов вирусов А/Н1N1/, А/Н3N2/ и В, и соответствуют ежегодно обновляемым рекомендациям ВОЗ для северного полушария. Данная статья посвящена обзору создания современных противогриппозных вакцин и текущей практике иммунопрофилактики в соответствии с рекомендациями ВОЗ в Казахстане.

Ключевые слова: вирус гриппа, вакцина против гриппа, трехвалентная инактивированная вакцина против гриппа, грипп, вакцинопрофилактика гриппа.

В течение длительного времени грипп остается серьезной проблемой для большинства стран мира. Во время эпидемического сезона гриппом болеют около десяти процентов населения земного шара, то есть более 500 млн. человек. Во время пандемии это число может возрастать до 4-5 раз.

Экономическая эффективность вакцинации детей против гриппа доказана рядом исследований в Европе и в США. Она связана, прежде всего, со снижением частоты госпитализации, особенно осложненных форм, а также снижением производительности труда. Поэтому важное значение имеет профилактика гриппа среди населения и особенно среди лиц группы повышенного риска заболевания.

Первое поколение живых ослабленных вакцин против гриппа было разработано после изоляции вируса гриппа в 1933 году [1, 2].

Первая инактивированная вакцина против гриппа была одновалентной (вирус гриппа А). В 1942 году, после обнаружения вируса гриппа В, было начато производство двухвалентных вакцин. Позже было установлено, что вирусы гриппа мутируют, в результате чего происходят антигенные изменения. С 1973 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) инициировала публикации ежегодных рекомендаций по составу вакцины против гриппа по результатам систем наблюдения, идентифицирующих текущие циркулирующие штаммы. В 1978 году в состав первой трехвалентной вакцины вошли два штамма вируса гриппа А и один штамм вируса гриппа В.

В настоящее время в Республике Казахстан зарегистрированы и применяются инактивированные трехвалентные вакцины против гриппа.

Циркуляция вируса гриппа и выбор вакцинных штаммов

Первоначально был известен только один вирус гриппа. Понимание того, что новые штаммы вирусов могут возникать при спонтанных модификациях их белкового состава, изменило стратегии иммунологической профилактики. Периодически возникающие значительные изменения в одном или обоих поверхностных антигенах гемагглютинина или нейраминидазы вируса – антигенный сдвиг (antigenic shift), и, более умеренные, незначитель-

ные изменения поверхностных антигенов в результате точечных мутаций в сегменте гена – антигенный дрейф (antigenic drift), приводят к тому, что состав вакцины, должен изменяться для обеспечения эффективности защиты. Так, через несколько лет успешного использования вакцины, разработанной армией США, во время вакцинной кампании 1947 года в Америке было обнаружено, что вакцина оказалась менее эффективной, чем прогнозировалось. Было установлено, что антигенный состав сезонного вируса гриппа изменился и иммунный ответ индуцированный вакциной не соответствует эпидемическому штамму. Этот новый вариантный вирус первоначально получил название «Aprime» (A'). И, несмотря на то, что было изолировано всего несколько штаммов по причине отсутствия приемлемых технологий, все изолированные штаммы оказались новыми. Поверхностные антигены вируса оказались новыми, а внутренние белки не изменились, т.е. вирус по-прежнему относился к семье вирусов А, в настоящее время эта семья штаммов вирусов называется А(Н1N1). Главным новым антигеном стал один из гликопротеинов – гемагглютинин. Именно этот вирус был впервые изолирован во Франции, что дало начало исследованию вакцин [3].

Еще одна сезонная иммунизация оказалась unsuccessful в 1958 году, в связи появлением нового вируса, имевшего измененные поверхностные антигены гемагглютинина и нейраминидазы, сильно отличавшиеся от предыдущего вируса [5]. С этого времени была принята система международной номенклатуры вирусов гриппа, учитывающая два поверхностных антигена, которые определяют антигенные свойства вируса (табл. 1). Новый вирус назвали А(Н2N2). Таким образом, предложенная двухвалентная вакцина содержала А(Н2N2) и В. Колоссальная пандемия, вызванная этим новым возбудителем, быстро распространилась по всему миру, и ее жертвами стали 4–5 млн. человек. Стала очевидной необходимость в регулярной модификации состава вакцин и использовании вакцинных штаммов, выбранных с учетом появляющихся новых вирусов.

В настоящее время состав вакцины ежегодно обновляется с включением в него вирусных штаммов, максимально схожих с эпидемическими. Этот выбор

Таблица 1 – Международная номенклатура описания вирусов гриппа (ВОЗ 1980)

Официальная классификация обозначения вирусов гриппа, пересмотренная и опубликованная ВОЗ [4]. В полную и правильную классификацию входит следующее:

- 1) тип вируса (А, В, С)
- 2) географическое место, где он впервые был выделен
- 3) лабораторный номер штамма
- 4) год изоляции (четырёхзначное обозначение для вирусов, изолированных, начиная с 2000 года; двухзначное – для вирусов, изолированных в 1900-х годах)
- 5) подтип вируса

Так, вирус типа А, изолированный в 1995 году в г. Мемфис, Теннесси, с номером штамма 123 и подтипом H5N1 обозначается:

- Вирус гриппа А//Memphis/123/95 (H5N1)

основан на оценке того, какие штаммы окажутся преобладающими.

Семья вируса А(H2N2) циркулировала на протяжении примерно 10 лет вплоть до пандемии гриппа в Гонконге, вызванной новым вирусом, который начал распространяться в Китае в 1968 году. Как и в 1958 году, новый вирус отличался от предыдущего, но на этот раз был модифицирован только гемагглютинин, а нейраминидаза осталась без изменений [6].

Новый штамм вируса получил название А(H3N2), он полностью заменил предыдущий штамм, а модифицированная вакцина по-прежнему была двухвалентной и содержала антигены А(H3N2) и В. Как и раньше, вирусы по каждому подтипу адаптировали ежегодно.

В 1978 году вновь появился новый штамм вируса, но предыдущий штамм не исчез, оба подтипа циркулировали совместно, одновременно или по очереди в зависимости от сезона и региона [7]. Новый вирус А(H1N1), появившийся впервые в России, оказался аналогичным вирусу, исчезнувшему в 1958 году. Вакцина стала трехвалентной с составом штаммов А(H1N1)/А(H3N2)/В.

В настоящее время для описания вирусов гриппа используется международная номенклатура ВОЗ, которая включает тип вируса, географическое место первого выделения, лабораторный номер штамма, год изоляции, подтип вируса (табл. 1).

В конце 2003 года, а затем с большей распространенностью в 2007 году вирус птичьего происхождения А(H5N1), начал циркулировать среди дикой и домашней птицы, а затем стал вызывать спорадические случаи заболевания среди людей. Были разработаны вакцины против этого вируса, оказавшегося патогенным для людей, эти вакцины широко не использовались в связи с тем, что циркулирующие формы не привели к возникновению сезонной эпидемии [8].

В 2009 году начал циркулировать другой вирус, А(H1N1) pdm09, вероятно, свиного происхождения. Этот штамм циркулировал по всему миру, были разработаны одновалентные пандемические вакцины, но при этом рекомендации по применению этих вакцин варьировали по регионам и странам [9].

Начиная с 1973 года, ВОЗ публикует ежегодные рекомендации по составу вакцин против гриппа, исходя из результатов систем наблюдения, которые всегда соблюдаются производителями. Начиная с 1999 года, существует два пакета рекомендаций на каждый год, один для северного полушария в феврале, второй для южного полушария в сентябре; эти рекомендации публикуются заранее для того, чтобы обеспечить соответствие своевременного производства вакцины рекомендациям. Оценка рисков распространения новых штаммов основывается на внимательном анализе эпидемиологических данных: антигенной идентификации штаммов, патогенности.

Процессом отбора предусматривается круглогодичная интеграция данных и эпидемиологической информации. Приготовление подходящих реассортантов и соответствующих реагентов для стандартизации вакцины входит в сферу ответственности Центральных нормативных лабораторий ВОЗ (EssentialRegulatoryLaboratories) [11].

Новые разработки вакцин против вируса гриппа В

Характеристики штаммов вируса гриппа В отличаются от характеристик штаммов вируса гриппа А. В целом, в течение нескольких десятилетий считалось, что заболевания, связанные с вирусом гриппа В:

- имеют более легкое течение по сравнению с теми, которые возникают в результате инфекций вируса гриппа А; происходят главным образом в виде изолированных случаев или вспышек, но не эпидемий;
- вирусы гриппа В менее подвержены антигенным вариациям, чем вирусы гриппа А.

На сегодняшний день мы не можем утверждать то же самое, поскольку имеются отчеты о заболеваниях, вызванных вирусом гриппа В во всех возрастных группах, степень тяжести которых оказалась сопоставимой со степенью тяжести заболеваний, вызванных вирусом гриппа А [12]. Помимо этого сообщалось о том, что вирусы гриппа В вызывали локальные эпидемии, особенно в закрытых сообществах, и оставались преобладающими вирусами в течение определенных сезонов [13, 14]. Так, зимой 2005-2006 гг. в Европе 59% изолированных вирусов гриппа оказались штаммами вируса гриппа В [15]. Инфекции, связанные с вирусом гриппа В, чаще происходят поздней зимой, после завершения ежегодной эпидемии вируса гриппа А. Начиная с 1940 года, существует последовательность штаммов вируса В с дрейфом, и вакцина соответственно модифицируется. В течение последних 25 лет существуют две линии вируса гриппа В, которые вызывали локальные эпидемии (табл. 2).

В 1987 году вирус В/Victoria/2/87 заменил предыдущий вирус В по всему миру и оставался преобладающим штаммом вируса гриппа В на протяжении нескольких лет вплоть до появления В/Yamagata/16/88 в Японии в 1990-х годах. Примерно 10 лет подряд штамм Yamagata оставался преобладающим штаммом В во всем мире [25]. В 2002 году снова появился штамм Victoria, но он не заменил предыдущий, как это всегда происходило в случае с вирусом гриппа А, и оба штамма циркулировали одновременно [26]. На сегодняшний день преобладающий штамм варьирует в зависимости от страны и сезона. Эти наблюдения демонстрируют сложность прогнозирования того, какой именно штамм появится в следующем сезоне: штаммы могут циркулировать одновременно в течение одного и того же сезона. Так как в состав существующей вакцины входит только один штамм вируса гриппа В, между вакциной и циркулирующим штаммом вируса В может возникнуть несоответствие.

Таблица 2 – Примеры несоответствия между вакцинным штаммом вируса гриппа В и циркулирующим штаммом в составе трехкомпонентной вакцины

| Страна | Год | Циркулирующий штамм вируса гриппа В | Штамм вируса | Несоответствие (%) |
|--------------------------|-----------|-------------------------------------|--------------|--------------------|
| Филиппины и Таиланд [16] | 2002 | 96% VIC | YM | 96 |
| Австралия [17] | 2004 | 100% YM | VIC | 100 |
| Италия [18] | 2004-2005 | 83% VIC | YM | 83 |
| Новая Зеландия [19] | 2005 | 82% VIC | YM | 82 |
| Мьянма [20] | 2005 | 85% VIC | YM | 85 |
| Европа [21] | 2005-2006 | 90% VIC | YM | 90 |
| Чешская Республика [22] | 2005-2006 | 92% VIC | YM | 92 |
| Гонконг [23] | 2005-2006 | 100% VIC | YM | 100 |
| Австралия [24] | 2007 | 76% YM | VIC | 76 |

VIC: линия Victoria; YM: линия Yamagata

В результате этого были озвучены предложения о системном включении в обычный состав сезонных вакцин двух штаммов В дополнительно к двум штаммам А для того, чтобы можно было решить проблему коциркуляции штаммов В и предложить потенциально более широкую защиту. В настоящее время четырехвалентная вакцина лицензирована в США и может оказаться более выгодной для системы общественного здравоохранения и с точки зрения экономических перспектив [27].

ВОЗ 20 февраля 2013 года впервые рекомендовала включить в сезонную вакцину следующие штаммы: A/California/7/2009, аналог (H1N1) pdm09; A(H3N2) A/Victoria/361/2011; и вирус, наподобие В/Massachusetts/2/2012, из линии Yamagata [28]. В рекомендации также вошел штамм из линии Victoria (вирус, наподобие В/Brisbane/60/2008) для состава четырехвалентной вакцины [28].

Рекомендации для вакцинации групп риска

Согласно позиции ВОЗ, целью профилактики гриппа является снижение частоты возникновения тяжелых заболеваний, осложнений и смертей среди лиц, которые больше всех подвержены риску развития тяжелого гриппа [29].

В апреле 2012 года Стратегическая Консультационная Группа Экспертов ВОЗ (SAGE) опубликовала рекомендации по вакцинации против гриппа для ряда групп в следующем порядке приоритетов [29]:

- беременные женщины, самый высокий приоритет;
- медицинские работники;
- дети в возрасте 6 – 59 месяцев;
- пожилые, в возрасте старше 60, 65 или 70 лет, в зависимости от страны;
- лица любого возраста, подверженные факторам риска.

Вакцинопрофилактика гриппа в Республике Казахстан

С целью профилактики заболеваемости гриппом в Казахстане ежегодно проводится кампания по вакцинации населения против гриппа по эпидемиологическим показаниям.

Согласно постановлениям Правительства Республики Казахстан от 30 декабря 2009 года №2295 «Об утверждении перечня заболеваний, против которых проводятся профилактические прививки, Правил их проведения и групп населения, подлежащих плановым прививкам» и от 19 июня 2013 года №627 «О внесении изменений и дополнений в постановление Правительства Республики Казахстан от 12 января 2012 года №33 «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий

по предупреждению инфекционных заболеваний» в Казахстане ежегодной вакцинации против гриппа подлежат следующие контингенты [30]:

- медицинские работники,
- лица старше 60 лет, относящиеся к группам риска по состоянию своего здоровья,
- дети, состоящие на диспансерном учете в медицинских организациях,
- ослабленные и часто болеющие дети старше шести месяцев, дети детских домов, домов ребенка,
- контингента домов престарелых и инвалидов,
- беременные во втором или третьем триместре беременности,
- по эпидемиологическим показаниям.

Вакцинации вышеперечисленных контингентов за счет средств местных бюджетов проводятся с 2009 г. По данным Комитета государственного санэпиднадзора Министерства здравоохранения Республики Казахстан для вакцинации населения против гриппа за счет средств местного бюджета, использовалась трехвалентная инактивированная вакцина «Ваксигрип». В эпидемический сезон 2009-2010 гг. было вакцинировано 259924 человека, 2010-2011 гг. – 437488 человек, 2011-2012 гг. – 709184 человека, 2012-2013 гг. – 840825, в том числе 75900 беременных, 2013-2014 гг. – 1351006 и 157523, соответственно, беременных. Поствакцинальных реакций в поствакцинальный период зарегистрировано не было.

Все гриппозные вакцины, зарегистрированные и применяемые в РК, производятся из актуальных штаммов вирусов А/Н1N1, А/Н3N2 и В и соответствуют ежегодно обновляемым рекомендациям ВОЗ для северного полушария. Большая часть зарегистрированных в РК инактивированных вакцин против гриппа имеет в своем составе по 15 мкг антигенов трех вирусов гриппа (табл. 3). Они разработаны в соответствии с «Рекомендациями по производству и контролю вакцин против гриппа инактивированных» ВОЗ. Вакцина должна содержать в каждой дозе, по крайней мере, 15 мг гемагглютинаина каждого штамма, используемого в производстве препарата [31].

Контингенты, указанные в Национальном календаре, не включают ряд групп, вакцинация которых дает несомненный эффект и может быть рекомендована. Согласно рекомендациям ВОЗ и Американских центров по контролю и профилактике заболеваний (СиДиСи, Атланта, США) прививки против гриппа показаны всем здоровым детям в возрасте старше 6 мес., подросткам и взрослым, беременным. С эпидемиологической точки зрения привиться против гриппа должны члены семьи и персонал, ухаживающий за детьми раннего возраста, – «семейная вакцинация» детей и их родителей – наиболее надежная схема.

Таблица 3 – Субъединичные и сплит-вакцины с содержанием 15 мкг гемагглютинаина каждого штамма в составе, зарегистрированные в Казахстане

| Вакцины, производитель | Регистрационный номер, доза, способ введения | Содержание антигенов* | Срок годности |
|--|--|--|---------------|
| Агриппал S1, вакцина гриппозная трехвалентная субъединичная очищенная инактивированная, НовартисВакцинс энд DiagnostиксС.р.л., Италия [40] | РК-БП-5 №017967 0,5 мл/доза Суспензия для внутримышечного и подкожного введения | A/(H1N1) 15 мкг гемагглютинаина A/(H3N2) 15 мкг гемагглютинаина B/15 мкг гемагглютинаина | 1 год |
| Ваксигрип (инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа) Санофи Пастер С.А. Франция [41] | РК-БП-5 №004986 0,5 мл/доза Суспензия для внутримышечного и подкожного введения | A/(H1N1) 15 мкг гемагглютинаина A/(H3N2) 15 мкг гемагглютинаина B/15 мкг гемагглютинаина | 1 год |
| Ваксигрип (инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа), Санофи Пастер С.А. Франция [42] | РК-БП-5 №004987 0,25 мл/доза Суспензия для внутримышечного и подкожного введения | A/(H1N1) 15 мкг гемагглютинаина A/(H3N2) 15 мкг гемагглютинаина B/15 мкг гемагглютинаина | 1 год |
| Инфлювак, Производитель ЭбботтБайолоджиалз Б.В., С.Д. ванХоутенлаан, 36 НЛ-1381 СП Веесп, Нидерланды [43] | РК-БП-5 №014228 0,5 мл №1, №10 Суспензия для инъекций в одноразовых шприцах | A/(H1N1) 15 мкг гемагглютинаина A/(H3N2) 15 мкг гемагглютинаина B/15 мкг гемагглютинаина | 1 год |
| Флюарикс, инактивированная расщепленная, GlaxoSmithKline-Biologicals, подразделение Smith-KlineBeechamPharma Gmb H&Co. KG, Германия [44] | РК-БП-5 №004741 Шприц-тюбик с фиксированной иглой 0,5 мл. Суспензия для инъекций | A/(H1N1) 15 мкг гемагглютинаина A/(H3N2) 15 мкг гемагглютинаина B/15 мкг гемагглютинаина | 1 год |

* антигены гемагглютинаина (НА) и нейраминидазы (НА), штаммов вирусов гриппа, актуальных для текущего эпидемического сезона

Календарь иммунопрофилактики по эпидпоказаниям рекомендует вакцинацию наиболее уязвимой групп населения, у которых высок риск развития осложнений гриппа. Ниже приведены основные группы:

Бронхиальная астма на фоне гриппа протекает тяжело, вакцинация против гриппа не вызывает обострения бронхиальной астмы [32].

Сердечно-сосудистые заболевания. Было показано, что иммунизация против гриппа может снизить в 3 раза риск смерти и ишемических событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [33].

Патология ЦНС. Эта категория больных тяжело переносит грипп, вызывающий у них расстройство дыхания [34]. Грипп опасен и для взрослых неврологических больных. Так, обострение рассеянного склероза (с рецидивирующим течением) в течение 6 недель после перенесенного гриппа наблюдалось в 33% случаев (для сравнения: у привитых лиц наблюдалось в 5%) [35].

Иммунодефицитные состояния. Эти пациенты имеют высокий риск серьезных осложнений при заболевании гриппом. Этим больным инактивированные вакцины не противопоказаны, но иммунный ответ на них может быть слабым; поэтому вопрос об одно- или 2-дозовой схеме вакцинации против гриппа следует решать индивидуально [36].

Иммуносупрессия. Безопасность вакцинации лиц с иммуносупрессией инактивированными вакцинами и анатоксинами убедительно доказана многими исследованиями. Дети с онкогематологическими заболеваниями на фоне иммуносупрессивной терапии на введение гриппозной инактивированной вакцины отвечают слабо. Дети с лейкозом, в целом, отвечают на вакцинацию хуже, чем больные с солидными опухолями. Способность отвечать на вакцины восстанавливается в той или иной степени после окончания иммуносупрессии. Поэтому инактивированные вакцины рекомендуется вводить не ранее,

чем через 4 недели после окончания терапии (при числе лимфоцитов более 1000 в 1 мкл) [37].

Другие хронические болезни, являющиеся специальным показанием для вакцинации против гриппа: сахарный диабет, пациенты с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе, пациенты с хронической печеночной недостаточностью, особенно с циррозом печени, ожирение, гематологические заболевания – серповидноклеточная анемия, большая талассемия, длительная терапия аспирином у детей (риск синдрома Рея) [38].

Беременность. Беременные во втором и третьем триместре имеют повышенный риск госпитализации и осложнений при гриппе. Прививку против гриппа рекомендуется делать всем беременным (в любом триместре) или планирующим беременность женщинам [39].

Закключение

С момента создания первого поколения вакцин против гриппа достигнут большой прогресс. Понимание того, что новые штаммы вирусов могут возникать при спонтанных модификациях их белкового состава, изменило стратегии иммунологической профилактики. Штамм вируса гриппа А регулярно изменяет свои антигенные свойства посредством антигенного дрейфа или антигенного сдвига. Одновременно может циркулировать несколько штаммов вируса гриппа А.

Вместе с тем до недавнего времени считалось, что вирус гриппа В изменяется в меньшей степени, чем вирус гриппа А, но сейчас известно, что вирус гриппа В может также претерпевать значительные изменения и оба штамма могут циркулировать одновременно.

Это понимание эволюции вируса внесло вклад в эволюцию вакцин против гриппа от одновалентной живой ослабленной вакцины до новейшей четырехвалентной инактивированной вакцины.

Признана необходимость в постоянном мониторинге, и ВОЗ публикует ежегодные рекомендации по составу

вакцин против гриппа, исходя из результатов систем наблюдения, которые всегда соблюдаются производителями. Начиная с 1999 года, существует два пакета рекомендаций на каждый год, один для северного полушария в феврале, второй для южного полушария в сентябре; эти рекомендации публикуются заранее для того, чтобы обеспечить соответствие своевременного производства вакцины рекомендациям.

Выводы

В Республике Казахстан вакцинация против гриппа рекомендована для медицинских работников; лиц, относящихся к группам риска по состоянию своего здоровья, включая детей старше 6-ти месяцев, состоящих на диспансерном учете, детей детских домов, домов ребенка и взрослых старше 60-лет, в том числе контингентов домов престарелых; беременные во втором и третьем триместре и по эпидемиологическим показаниям.

Все гриппозные вакцины, зарегистрированные и применяемые в РК, производятся из актуальных штаммов вирусов А/Н1N1, А/Н3N2 и В и соответствуют ежегодно обновляемым рекомендациям ВОЗ для северного полушария.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Smith W., Andrews C., Laidlaw P. // A virus obtained from influenza patients. *Lancet.*, 1933. i: 66-68
- 2 Smith W., Andrews C., Stuart-Harris C. // The immunization of human volunteers. *Special Rep. Ser. Med. Res. Council*, 1938, 228: 137-144
- 3 Panthier R, Cateigne G, Hannoun C. // Isolation of influenza virus strain. Reaction of a young monkey following intra-nasal inoculation with this virus [Isolement d'unesouche de virus grippal. Re action du jeune singe a l'inoculation intranasale de ce virus]. *C R HebdSeancesAcadSci*, 228(4), 347 (1949)
- 4 A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum // *Bull. World Health Organ.*, 58(4), 585-591 (1980)
- 5 Mulder J, Masurel N. / Pre-epidemic antibody against 1957 strain of Asiatic influenza in serum of older people living in the Netherlands. *Lancet*, 1(7025), 810-814 (1958)
- 6 Cockburn WC, Delon PJ, Ferreira W. Origin and progress of the 1968-69 Hong Kong influenza epidemic. *Bull. World Health Organ.*, 41(3), 345-348 (1969)
- 7 Kendal AP, Maassab HF, Alexandrova GI, Ghendon YZ. Development of cold-adapted recombinant live, attenuated influenza A vaccines in the U.S.A. and U.S.S.R. *Antiviral Res.*, 1(6), 339-365 (1982)
- 8 Saw TA, Lim W, Shortridge K et al. Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans-Hong Kong, May-December 1997. *MMWR.Morb.Mortal. Wkly. Rep.*, 46(50), 1204-1207(1997)
- 9 Strategic Advisory Group of Experts. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009-conclusions and recommendations. *Wkly. Epidemiol. Rec.*, 84(23), 220-236 (2009)
- 10 Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*, 21(16), 1776-1779 (2003)
- 11 W. H. O. Writing Group, Ampofo WK, Baylor N et al. Improving influenza vaccine virus selection. Report of a WHO informal consultation held at WHO headquarters, Geneva, Switzerland, 14-16 June 2010. *Influenza Other Respi Viruses*, 6(2), 142-152 (2012)
- 12 Paul Glezen W, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health*, 103(3), e43-51 (2013)
- 13 Barr IG, Jelley LL. The coming era of quadrivalent human influenza vaccines: who will benefit? *Drugs*, 72(17), 2177-2185 (2012)
- 14 Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*, 28 Suppl 4, D45-53 (2010)
- 15 Meijer A, Meerhoff TJ, Meuwissen LE, van der Velden J, Paget WJ. Epidemiological and virological assessment of influenza activity in Europe during the winter 2005-2006. *Euro Surveill*, 12(9), E11-12 (2007)
- 16 Chi XS, Hu A, Bolar TV et al. Detection and characterization of new influenza B virus variants in 2002. *J. Clin. Microbiol.*, 43(5), 2345-2349 (2005)
- 17 Turner J, Clothier HJ, Kaye M. Influenza surveillance in Victoria, 2004. *Commun DisIntell Q Rep*, 29(1), 71-76 (2005)
- 18 D'Agaro P, Rossi T, Burgnich P et al. The molecular epidemiology of influenza viruses: a lesson from a highly epidemic season. *J. Clin. Pathol.*, 61(3), 355-360 (2008)
- 19 Huang QS, Lopez L, Adlam B. Influenza surveillance in New Zealand in 2005. *N Z Med J*, 120(1256), U2581 (2007)
- 20 Daput C, Saito R, Kyaw Y et al. Epidemiology of human influenza A and B viruses in Myanmar from 2005 to 2007. *Intervirology*, 52(6), 310-320 (2009)
- 21 Meijer A, Meerhoff TJ, Meuwissen LE, van der Velden J, Paget WJ. Epidemiological and virological assessment of influenza activity in Europe during the winter 2005-2006. *Euro Surveill*, 12(9), E11-12 (2007)
- 22 Beran J, Wertzova V, Honegr K et al. Challenge of conducting a placebo-controlled randomized efficacy study for influenza vaccine in a season with low attack rate and a mismatched vaccine B strain: a concrete example. *BMC Infect Dis*, 9, 2 (2009)
- 23 Chiu SS, Chan KH, Chen H et al. Virologically confirmed population-based burden of hospitalization caused by influenza A and B among children in Hong Kong. *Clin Infect Dis*, 49(7), 1016-1021(2009)
- 24 Miller ER, Fielding JE, Grant KA, Barr IG, Papadakis G, Kelly HA. Higher than expected seasonal influenza activity in Victoria, 2007. *Commun Dis Intell Q Rep*, 32(1), 63-70 (2008)
- 25 Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*, 305(5682), 371-376 (2004)
- 26 Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*, 8(1), 81-88 (2012)
- 27 Lee BY, Bartsch SM, Willig AM. The economic value of a quadrivalent versus trivalent influenza vaccine. *Vaccine*, 30(52), 7443-7446 (2012)
- 28 Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-14 northern hemisphere influenza season. www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/index.html (Accessed on 30 March 2013)
- 29 Vaccines against influenza. WHO position paper November 2012. www.who.int/immunization/position_papers/PP_influenza_november2012_summary.pdf (Accessed on 30 March 2013)
- 30 Постановление Правительства Республики Казахстан от 30 декабря 2009 года №2295 "Об утверждении перечня заболеваний, против которых проводятся профилактические прививки, Правил их проведения и групп населения, подлежащих плановым прививкам" с дополнениями в 2010 и 2013 гг.
- 31 Серия технических докладов ВОЗ, ВОЗ, №927, 2005 год. Приложение 3 Рекомендации по производству и контролю вакцин против гриппа (инактивированных)
- 32 T. Kmieciak et al. Influenza vaccination in adults with asthma: safety of an inactivated trivalent influenza vaccine. *Journal of Asthma*, 2007, 44:817-822
- 33 Enrique P, Gurfinkel, Ricardo Leon de la Fuente, Oscar Mendiz and Branco Mautner Influenza Vaccine Pilot Study

in Acute Coronary Syndromes and Planned Percutaneous Coronary Interventions: The FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) study, *Circulation*. 2002; 105:2143-2147

34 Ron Keren, MD, MPH; Theoklis E. Zaoutis et al Neurological and Neuromuscular Disease as a Risk Factor for Respiratory Failure in Children Hospitalized With Influenza Infection *JAMA*. 2005;294(17):2188-2194. doi:10.1001/jama.294.17.2188

35 Таточенко В.К. / Вакцинация против гриппа // Лечащий врач, 2008-01

36 Ken M Kunisaki, MDa, b, Edward N Janoff, MD Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses *The Lancet Infectious diseases* Vol 9, Issue 6, August 2009, Pages 493-504

37 Таточенко В.К. Принципы иммунопрофилактики у лиц с иммунодефицитными состояниями // Вакцинация, Иммунодефициты №6 (30) ноябрь/декабрь, 2003

38 WHO The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) 10-12 April 2012 Background Paper on Influenza Vaccines and Immunization http://www.who.int/influenza/vaccines/SAGE_information/en/

39 CDC Guidelines for Vaccinating Pregnant Women Abstracted from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) April 2013.

40 Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Агриппал S1

41 Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ваксигрип (0,5 мл/1 доза)

42 Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ваксигрип (0,25 мл/1 доза)

43 Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Инфлювак

44 Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Флюарикс

ТҰЖЫРЫМ

А.М. КУАТБАЕВА

Қазақстан Республикасының Тұтынушылар құқықтарын қорғау жөніндегі агенттіктің Санэпидсарптамасының ғылыми-практикалық орталығы, Алматы қ.

ТҰМАУҒА ҚАРСЫ БҮГІНГІ КҮНГІ ВАКЦИНАЛАРДЫҢ ЖАСАЛУ ТАРИХЫНА ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКАНЫҢ АҒЫМДАҒЫ КҮЙІНЕ ШОЛУ

Ұзақ уақыт бойы тұмау әлемнің көптеген елдері үшін өзекті мәселе болып келеді. Эпидемиялық маусым кезінде жер шары тұрғындарының шамамен он пайызы, яғни 500 млн. адамнан астамауырады. Пандемия кезінде бұл сан 4-5 есеге дейін арта алады.

Балаларға тұмауға қарсы вакциналаудың экономикалық тиімділігі Еуропа мен АҚШ-ғы бірқатар зерттеулермен дәлелденген. Ол, бірінші кезекте, ауруханаға жатқызу жиілігінің төмендеуімен, әсіресе асқынған формаларында, сонымен қатар, еңбек өнімділігінің төмендеуімен байланысты. Сондықтан, халық арасында және әсіресе, ауыру қауіпі жоғары топ тұлғалары арасында, тұмаудың алдын алу маңызды мәнге ие.

Тұмауға қарсы тірі бәсеңдетілген вакциналардың бірінші буыны 1933 жылы тұмау вирусы оқшауландырылғаннан кейін әзірленген болатын.

Тұмауға қарсы бірінші инактивтендірілген вакцина бір валентті болған (А тұмауы вирусы). 1942 жылы, В тұмау вирусы анықталғаннан кейін, екі валентті вакциналарды өндіру басталды. Кейінірек анықталғандай, тұмау вирустары мутацияланады, осының нәтижесінде антигенді өзгерістер орын алады. 1973 жылдан бері Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымымен (ДДҰ) ағымдағы циркульдеуші штаммдарды сәйкестендіретін бақылау жүйелерінің нәтижелері бойынша тұмауға қарсы вакцина құрамы бойынша жыл сайынғы ұсыныстарды жариялау басталған. 1978 жылы бірінші үш валентті вакцина құрамына А тұмауы вирусының екі штаммы және В тұмауы вирусының бір штаммы кірген.

Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында инактивтендірілген тұмауға қарсы үш валентті вакциналар тіркелген және қолданылады.

Негізгі сөздер: тұмау вирусы, тұмауға қарсы вакцина, тұмауға қарсы үш валентті инактивтендірілген вакцина, тұмау, тұмаудың вакцинопрофилактикасы.

SUMMARY

A.M. KUATBAYEVA

Scientific and Practical Centre for Sanitary Epidemiological Expertise of Agency on Consumer Rights Protection in the Republic of Kazakhstan, Almaty c.

REVIEW ON THE HISTORY OF THE CREATION OF MODERN INFLUENZA VACCINES AND THE CURRENT STATE OF VACCINAL PREVENTION IN KAZAKHSTAN

Influenza has remained a serious problem for most countries in the world for a long time. During an epidemic season, about ten percent of the world's population, i.e. more than 500 million people are sick with influenza. During a pandemic, this number can increase 4-5 times more.

The economic efficiency of vaccination of children against influenza is proved by a number of studies in Europe and the U.S.A. It is primarily associated with a decrease in the hospitalization frequency, especially due to complicated forms, as well as with reduced work productivity. Therefore, the prevention of influenza among the population, especially among the people at high risk of the disease, is of great importance.

The first generation of live attenuated influenza vaccines was developed after the isolation of influenza virus in 1933.

The first inactivated influenza vaccine was monovalent (influenza A virus). In 1942, after the detection of influenza B virus, the production of bivalent vaccines began. Later on, it was found that influenza viruses mutate, as a result of which, antigenic changes occur. Since 1973, the World Health Organization (WHO) has initiated the publication of the annual recommendations for influenza vaccine composition according to the results of surveillance systems, identifying the current circulating strains. In 1978, two strains of influenza A virus and one strain of influenza B virus were included into the composition of the first trivalent vaccine.

Currently, in the Republic of Kazakhstan, inactivated trivalent influenza vaccines are registered and used.

Key words: influenza virus, influenza vaccine, trivalent inactivated influenza vaccine, influenza, vaccinal prevention of influenza.