

## Influenza vaccines

### WHO position paper<sup>1</sup>

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; limited vaccination, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to national programmes, but is not emphasized in these policy documents. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts inside and outside WHO, and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

This position paper is concerned mainly with seasonal (epidemic) influenza and the public health impact of yearly influenza vaccination.<sup>2</sup>

### Summary and conclusions

Influenza virus types A and B are both common causes of acute respiratory illnesses, although influenza A viruses are the principal cause of large epidemics, as well as pandemics. Children are efficient transmitters of influenza viruses and those 5–9 years of age typically manifest the highest rates of infection and illness. However, severe morbidity and mortality are more common among elderly people and in specific high-risk groups. Although morbidity, mortality and affected risk groups appear to be similar all over the world, in many developing countries the disease burden and the socioeconomic impact of influenza are largely unknown.

Influenza viruses undergo frequent changes in their surface antigens. Immunity resulting from infection by one influenza virus does not protect fully against antigenic or genetic variants of the same subtype (influenza A viruses) or type (influenza B viruses). As a consequence, influenza outbreaks occur every year. New influenza vaccines must be designed annually to match the circulating viruses which are expected to cause the next epidemic.

Efficacious and safe inactivated vaccines remain the cornerstone of influenza prophylaxis in most countries. Unless stated otherwise, the data presented in this document relate to inactivated trivalent vaccines only. In industrialized countries, influenza vaccines offer approximately 70–90% protection against clinical disease

## Вакцины против гриппа

### Документ по позиции ВОЗ<sup>1</sup>

В соответствии со своей обязанностью предоставлять государствам-членам рекомендации по вопросам политики в области здравоохранения, ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы касаются, главным образом, использования вакцин в крупномасштабных программах иммунизации; ограниченная иммунизация, проводимая, главным образом, в частном секторе, может являться ценным дополнением к национальным программам, однако в этих документах она не рассматривается. В документах по позиции ВОЗ обобщается основная исходная информация в отношении соответствующих болезней и вакцин и дается заключение в рамках текущей позиции ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте. Документы рассматривались рядом экспертов ВОЗ как внутри, так и за пределами организации, и предназначены, главным образом, для работников общественного здравоохранения в странах и для руководителей программ иммунизации. Однако документы по позиции ВОЗ могут также представлять интерес для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности и научных изданий.

Этот документ по позиции ВОЗ в основном касается сезонного (эпидемического) гриппа и влияния ежегодных противогриппозных мероприятий по вакцинации на охрану здоровья населения.<sup>2</sup>

### Краткое изложение и выводы

Вирусы гриппа типов А и В являются наиболее распространенной причиной возникновения острых респираторных заболеваний, хотя вирусы гриппа А являются основной причиной больших эпидемий, а также пандемий. Дети являются самыми активными переносчиками вируса гриппа, а у детей в возрасте 5–9 лет обычно наблюдается наивысший уровень инфицирования и заболеваемости. Однако тяжелая заболеваемость и смертность чаще всего встречаются среди лиц пожилого возраста, а также в определенных группах высокого риска. Хотя заболеваемость, смертность и группы населения высокого риска представляются одинаковыми во всех странах мира, во многих развивающихся странах бремя болезни и социально-экономические последствия гриппа остаются в значительной степени неизученными.

Вирусы гриппа отличаются постоянной изменчивостью поверхностных антигенов. Иммуитет, приобретенный после инфицирования одним вирусом гриппа, не защищает полностью от антигенных или генетических вариантов того же подтипа (вируса гриппа А) или типа (вируса гриппа В). В результате вспышки гриппа происходят ежегодно. Приходится ежегодно создавать новые вакцины против гриппа, чтобы бороться с циркулирующим вирусом, который, как ожидается, может вызвать следующую эпидемию.

Эффективные и безопасные инактивированные вакцины продолжают оставаться основным средством профилактики гриппа во многих странах. Представленные в этом документе данные касаются только инактивированных тривалентных вакцин, если это особо не оговаривается. В промышленно развитых странах вакцины против гриппа обеспечивают 70%–90%-ную защиту против

<sup>1</sup> Replaces position paper of 12 July 2002 (see No. 28, 2002, pp. 230–239).

<sup>2</sup> For authoritative information on pandemics, see <http://www.who.int/influenza> or WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8);

<sup>1</sup> Заменяет документ от 12 июля 2002 г. (см. No. 28, 2002 г., сс. 230–239).

<sup>2</sup> В отношении достоверных сведений о пандемиях см. <http://www.who.int/influenza> или WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8);

in healthy adults, provided there is a good match between the vaccine antigens and circulating virus(es). Among elderly people not living in institutions, vaccination may reduce the number of hospitalizations by 25–39% and has also been shown to reduce overall mortality by 39–75% during influenza seasons.

Differences in health priorities as well as limitations of health budgets have so far restricted common use of influenza vaccine to high-risk groups in industrialized countries. However, even in these countries, a large proportion of the population at high risk for severe disease does not receive influenza vaccine. Based on data from industrialized countries, and listed in order of priority, the following groups of individuals may be targeted for vaccination in order to reduce the incidence of severe illness and premature death.

1. Residents of institutions for elderly people and the disabled.
2. Elderly, non-institutionalized individuals with chronic heart or lung diseases, metabolic or renal disease, or immunodeficiencies.
3. All individuals >6 months of age with any of the conditions listed above.
4. Elderly individuals above a nationally defined age limit, irrespective of other risk factors.
5. Other groups defined on the basis of national data and capacities, such as contacts of high-risk people, pregnant women, health-care workers and others with key functions in society, as well as children 6-23 months of age.

WHO encourages initiatives to raise awareness of influenza and influenza vaccination among health-care workers and the public, including definition of national targets for immunization programmes. In 2003, the World Health Assembly urged Member States with influenza vaccination policies to increase vaccination coverage of all people at high risk and to aim at vaccination coverage of elderly people of at least 50% by 2006 and 75% by 2010.

Although current production capacity for influenza vaccines is adequate to meet average annual demands, manufacturing capacity remains a serious concern in the perspective of a new influenza pandemic.

Improved coverage of WHO's Global Influenza Surveillance Network should be achieved to obtain better information on the epidemiology of influenza A and B. Furthermore, studies are strongly encouraged to characterize risk factors and the impact of influenza in resource-limited countries. Studies to evaluate the effectiveness of vaccines in such populations are recommended.

Live, attenuated vaccines based on genetic reassortment and formulated for nasal spray delivery appear to be safe and efficacious and represent a substantial technical

clinical проявлений болезни у здоровых взрослых лиц при условии, что имеет место необходимое соответствие между антигенами вакцины и циркулирующими вирусами. У пожилых лиц, не находящихся в учреждениях для престарелых, вакцинация может снизить число госпитализаций на 25%–39% и, как было доказано, также снизить общую смертность на 39%–75% во время сезонов гриппа.

Различия приоритетов в здравоохранении, а также ограниченность бюджетов до сих пор препятствовали широкому использованию вакцины против гриппа среди групп населения высокого риска в промышленно развитых странах. Однако даже в этих странах большая часть населения высокого риска не получает вакцину против гриппа. Исходя из данных, полученных из промышленно развитых стран, приведены в порядке приоритетности нижеследующие группы населения, которые могут быть определены для вакцинации в целях снижения заболеваемости тяжелыми формами гриппа и числа преждевременных смертельных исходов.

1. Лица, проживающие в учреждениях для престарелых и инвалидов.
2. Лица пожилого возраста, не проживающие в учреждениях для престарелых, с хроническими заболеваниями сердца или легких, болезнями обмена веществ или почек или лица с иммунодефицитом.
3. Все лица в возрасте старше 6 месяцев и отвечающие одному из вышеперечисленных условий.
4. Лица пожилого возраста, которые превышают установленный в стране возрастной рубеж, независимо от других факторов риска.
5. Другие группы, определенные на основе национальных данных и возможностей, такие как контактирующие с лицами, относящимися к группам повышенного риска, беременные женщины, медработники и другие лица, выполняющие важные общественные функции, а также дети в возрасте от 6 до 23 месяцев.

ВОЗ поощряет инициативы по повышению информированности медработников и общественности в отношении гриппа и вакцинации против гриппа, включая определение национальных задач программ иммунизации. В 2003 г. Всемирная ассамблея здравоохранения призвала государства-члены, где существует политика вакцинации против гриппа, увеличить охват прививками всех групп населения повышенного риска, и достигнуть охвата прививками лиц пожилого возраста, по крайней мере, в 50% к 2006 г. и 75% к 2010 г.

Хотя нынешних объемов производства вакцин против гриппа достаточно для того, чтобы удовлетворять среднюю годовую потребность, в предвидении новой пандемии гриппа производственные мощности по-прежнему остаются предметом серьезной озабоченности.

Чтобы получить более исчерпывающую информацию об эпидемиологии гриппа А и В, необходимо расширить охват Глобальной сети ВОЗ по эпиднадзору за гриппом. Более того, необходимо активно поощрять изучение факторов риска и последствий гриппа в странах с ограниченными ресурсами. Рекомендуется также изучение оценок эффективности вакцин среди населения таких стран.

Живые аттенуированные вакцины, полученные методом генетической рекомбинации и выпускаемые в виде интраназального аэрозоля, представляются безопасными и эффективными и являются значительным техническим шагом

development, particularly in view of possible future mass vaccination campaigns.

### Background

Both influenza A and B viruses are important respiratory pathogens, although influenza A viruses are the main cause of large epidemics with high mortality. Influenza occurs all over the world, with an annual global attack rate estimated at 5–10% in adults and 20–30% in children. Whereas in temperate climates outbreaks are experienced mainly during the winter season, influenza occurs more unpredictably in tropical regions. Recorded since the middle of the 18th century, new influenza A subtypes have caused major global outbreaks at unpredictable intervals. Of these pandemics, the “Spanish flu” in 1918 was the most severe, causing an estimated 20–40 million or more deaths worldwide. Less severe pandemics occurred in 1957 and 1968.

Precise data on influenza morbidity and mortality are available mainly from industrialized countries. Seasonal increases of morbidity and mortality above a predicted baseline are frequently used as a measure of the relative severity of influenza epidemics. In the United States, the average excess hospitalization associated with influenza in infants <6 months of age was found to approach 1000 per 100 000. For previously healthy children <4 years of age, the corresponding average rate was 100 per 100 000 and in the age group 5–15 years, 40 per 100 000. For children at particular risk of serious infection, these annual rates were about 5 times higher than in previously healthy individuals.

Whereas the highest infection rates are found in children aged 5–9 years, serious morbidity and mortality from influenza occur most frequently in children aged <2 years, elderly people, and people with high-risk conditions such as pulmonary or cardiovascular illness, metabolic diseases including diabetes mellitus, renal dysfunction and various types of immunosuppression. In the United States, influenza-associated deaths range between 30 and 150 per 100 000 population aged >65 years. Since influenza may be confused with other respiratory infections and its most common complication is pneumonia, the mortality of influenza is often expressed as excess deaths caused by pneumonia. More than 90% of deaths attributed to pneumonia and influenza occur in elderly people and other high-risk groups. Very high case-fatality rates are observed among residents of long-term care facilities and in children <6 months of age. Studies in pregnant women suggest increased severity of the disease especially after the first trimester.

The morbidity and mortality from influenza are probably greatly underestimated in the tropics and subtropics. During the years 1998 and 1999, excess hospital admissions attributed to influenza among infants in China, Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong SAR) were 2785 and 2882, respectively, per 100 000. The excess hospitalization rates decreased with age and were 164 and 81, respectively, per 100 000 in the age group 10–15 years. In 2002, an influenza outbreak in Madagascar had a case-fatality rate of 3%; most fatalities occurred in young children. Similarly high (3.5%) case-fatality rates among children <5 years of age were observed during an influenza outbreak in the Democratic Republic of the

вперед, особенно в свете возможных кампаний массовой вакцинации в будущем.

### Общие сведения

Вирусы гриппа А и В являются важными возбудителями респираторных инфекций, хотя вирусы гриппа А являются основной причиной крупных эпидемий, сопровождающихся высокой смертностью. Грипп отмечается во всем мире, и годовая глобальная пораженность составляет 5%–10% среди взрослых и 20%–30% среди детей. Хотя в умеренном климате вспышки наблюдаются, главным образом, в течение зимнего сезона, в тропических регионах грипп более непредсказуем. Регистрируемый еще с середины XVIII века, новый подтип гриппа А вызывал крупные глобальные вспышки с непредсказуемыми интервалами. Из этих пандемий наиболее серьезной явилась “испанка” в 1918 г., унесшая жизни примерно 20–40 миллионов человек во всем мире. Менее серьезные пандемии отмечались в 1957 и в 1968 годах.

Точные данные о заболеваемости и смертности от гриппа имеются, в основном, из промышленно развитых стран. Сезонные подъемы заболеваемости и смертности, превышающие ожидаемый уровень, часто используются в качестве меры оценки относительной серьезности эпидемий гриппа. В Соединенных Штатах среднее избыточное число госпитализированных больных гриппом детей в возрасте до 6 месяцев достигало 1000 на 100 000 человек. Для ранее здоровых детей в возрасте до 4 лет соответствующий средний показатель составлял 100 на 100 000, а в возрастной группе 5–15 лет - 40 на 100 000. Для детей группы особого риска возникновения серьезной инфекции эти годовые показатели в 5 раз превышали показатели для ранее здоровых лиц.

Если наивысшие уровни инфицирования отмечаются среди детей в возрасте 5–9 лет, то серьезная заболеваемость и смертность от гриппа имеют место чаще всего среди детей в возрасте до 2 лет, лиц пожилого возраста и среди лиц группы повышенного риска, как, например, среди лиц с легочными или сердечно-сосудистыми заболеваниями, с нарушениями обмена веществ, включая сахарный диабет, почечной дисфункцией и различными видами иммунодефицита. В Соединенных Штатах число смертных случаев от гриппа колеблется от 30 до 150 на 100 000 населения среди лиц в возрасте до 65 лет. Поскольку грипп легко спутать с другими респираторными инфекциями и наиболее частым осложнением является воспаление легких, то смертность от гриппа часто превышает смертность, вызываемую пневмонией. Более 90% случаев смерти, вызываемых пневмонией и гриппом, наблюдается среди лиц пожилого возраста и других групп населения повышенного риска. Очень высокие показатели летальности наблюдаются среди лиц, находящихся в учреждениях длительного медицинского ухода, и среди детей в возрасте до 6 месяцев. Наблюдения за беременными женщинами позволяют предположить, что тяжесть заболевания возрастает, в особенности после первых трех месяцев беременности.

Заболеваемость и смертность от гриппа, вероятно, значительно недооценивается в тропических и субтропических регионах. В течение 1998 и 1999 гг. число связанных с гриппом избыточных госпитализаций грудных детей в Китае, Специальном административном регионе Гонконг, составляло 2785 и 2882 соответственно на 100 000 человек. Уровни избыточной госпитализации снижались с возрастом, и в возрастной группе 10–15 лет составляли 164 и 81 соответственно на 100 000 человек. В 2002 г. во время вспышки гриппа на Мадагаскаре летальность составляла 3%; большинство случаев смерти отмечалось среди детей младшего возраста. Аналогичным образом во время вспышки гриппа в Демократической Республике Конго в 2002 г. высокая

At least in industrialized countries, influenza is associated with a considerable economic burden in terms of healthcare costs, lost days of work or education, and general social disruption. Recent estimates from France, Germany and the United States indicate that the total annual costs of influenza outbreaks vary between US\$ 1 million and US\$ 6 million per 100 000 inhabitants. It is projected that a moderate, new influenza pandemic would increase hospitalizations, mortality and economic losses by at least 5- to 10-fold compared with a typical seasonal epidemic.

### Pathogens and disease

Influenza viruses belong to the family *Orthomyxoviridae*, which is characterized by a single-stranded and segmented RNA genome. The influenza viruses are classified into types A, B and C on the basis of their core proteins, whereas the subtypes of influenza A viruses are determined by envelope glycoproteins possessing either haemagglutinin (HA) or neuraminidase (NA) activity. High mutation rates and frequent genetic reassortments of these viruses contribute to great variability of the HA and NA antigens. Minor point mutations causing small changes ("antigenic drift") occur relatively often. Antigenic drift enables the virus to evade immune recognition, resulting in repeated influenza outbreaks during interpandemic years. Major changes in the HA antigen ("antigenic shift") are caused by reassortment of genetic material from different A subtypes. Antigenic shifts resulting in new pandemic strains are rare events, occurring through reassortment between animal and human subtypes, for example in co-infected pigs. Type B virus does not exhibit antigenic shifts and is not divided into subtypes.

Influenza A viruses infect a range of mammalian (e.g. pigs and horses) and avian species, whereas type B and C infections are largely restricted to humans. Only types A and B cause human disease of any concern. All of the currently identified 16 HA and 9 NA subtypes of influenza A viruses are maintained in wild, aquatic bird populations. Humans are generally infected by viruses of the subtypes H1, H2 or H3, and N1 or N2. Animal subtypes of influenza viruses are usually not very efficient in infecting humans without previous adaptation to mammalian hosts or reassortment with human viruses. When animal subtypes occasionally cause human illness directly, fatality rates may be high. For example, in 1997 the avian H5N1 outbreak in Hong Kong SAR caused 18 confirmed human cases, 6 of which were fatal. The H5N1 virus has undergone subsequent antigenic and genetic changes, and in recent years, highly pathogenic H5N1 strains have caused large poultry outbreaks in a number of Asian countries. In addition, other avian subtypes such as H9N2, H7N7, H7N3 and H10N7 have recently caused outbreaks in birds and occasionally human disease in various parts of the world. Should avian-human reassortants or mutants such as the highly pathogenic H5N1 strains acquire the capacity to transmit effectively among humans, the outcome could be disastrous.

Influenza viruses are transmitted mainly by large droplets and small-particle aerosols originating from the respiratory secretions of infected people. The incubation period ranges from 1 to 5 days, with an average of 2 days. In infants and young children, viral shedding may last into the second

По крайней мере, в промышленно развитых странах грипп связан с существенным экономическим бременем, с точки зрения медико-санитарных расходов, потерянных рабочих или учебных дней, и общими социальными проблемами. Недавно проведенные расчеты, произведенные во Франции, Германии и в Соединенных Штатах, указывают на то, что общие ежегодные издержки, связанные со вспышками гриппа, составляют от 1 до 6 млн. долл. США на 100 000 жителей. Рассчитано, что новая умеренная пандемия гриппа увеличит число госпитализаций, смертность и экономические потери, по крайней мере, в 5-10 раз по сравнению с обычной сезонной эпидемией.

### Возбудитель инфекции и заболевание

Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae*, для которого характерен геном с однонитевой сегментированной РНК. Вирусы гриппа подразделяют на типы А, В и С в зависимости от основных белков, а подтипы вируса гриппа А определяются гликопротеинами наружной оболочки, обладающими активностью либо гемагглютинаина, либо нейраминидазы. Высокие уровни мутации и частые генетические рекомбинации этих вирусов вызывают значительную вариабельность антигенов HA и NA. Незначительные точечные мутации, вызывающие небольшие изменения ("антигенный дрейф"), происходят сравнительно часто. Антигенный дрейф не позволяет иммунной системе распознать вирус, что приводит к повторяющимся вспышкам гриппа в течение межпандемических периодов. Значительные изменения в антигене HA ("антигенный шифт") вызываются рекомбинацией генетического материала различных подтипов А. Антигенные шифты, приводящие к возникновению новых пандемических штаммов, случаются редко в результате рекомбинации между животными и человеческими подтипами, например, в случае коинфицирования свиней. В вирусе типа В антигенные шифты не происходят, и на подтипы вирус не делится.

Вирусы гриппа А инфицируют ряд млекопитающих (например, свиней и лошадей) и птиц, а вирусы типа В и С инфицируют, в основном, человека. Предметом озабоченности являются лишь заболевания человека, вызываемые вирусами типов А и В. Все из выявленных к настоящему времени 16 HA и 9 NA подтипов вирусов гриппа А сохраняются в дикой природе среди водоплавающих птиц.

Человек обычно инфицируется вирусами подтипов H1, H2 или H3, а также N1 или N2. Животные подтипы вирусов гриппа обычно не приводят к инфицированию человека, если они до этого предварительно не адаптировались к организму млекопитающих или не произошло рекомбинации с вирусами человека. Когда животные подтипы время от времени непосредственно вызывают заболевание человека, летальность может быть высокой. Например, в 1997 г. вспышка птичьего гриппа H5N1 в Гонконге вызвала 18 подтвержденных случаев заболевания среди людей, 6 из которых оказались со смертельным исходом. Вирус H5N1 претерпел последующие антигенные и генетические изменения, и недавно высокопатогенные штаммы H5N1 вызвали большие вспышки заболевания среди домашних птиц в ряде стран Азии. Кроме того, другие птичьи подтипы, такие как H9N2, H7N7, H7N3 и H10N7, в недавнее время вызвали вспышки заболевания среди птиц, а изредка и заболевания человека в различных странах мира. Если птичье-человеческие рекомбинанты или мутанты, такие как высокопатогенные штаммы H5N1, обретут способность передаваться от человека к человеку, то результат может оказаться катастрофическим.

Вирусы гриппа передаются, главным образом, воздушно-капельным путем. Инкубационный период длится от 1 до 5 дней, составляя в среднем 2 дня. У детей грудного и раннего возраста выделение вируса может продолжаться в течение

week after illness onset. Children attending day care and school are the principal transmitters of influenza in the community. Secondary bacterial pneumonia commonly caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* or *Staphylococcus aureus* is a frequent complication of influenza, particularly in elderly people and individuals with certain chronic diseases.

In the acute phase of illness, influenza virus may be recovered from nasopharyngeal samples by culture or directly by rapid tests. Serological diagnosis requires appropriately spaced, paired sera.

Antiviral M2 inhibitors (amantadine and rimantadine) target type A viruses only, whereas NA inhibitors (zanamivir and oseltamivir) act against both A and B viruses. Both drug classes are effective for chemoprophylaxis (the NA inhibitors also for treatment), but resistant viral mutants have occurred. Daily dosage, costs, occasional adverse effects and the likely limited availability of such drugs during major outbreaks highlight the role of vaccination as the primary preventive measure against influenza.<sup>3</sup>

### Protective immune response

Protection against clinical disease is mainly conferred by serum antibodies, whereas mucosal IgA antibodies contribute to resistance against infection. HA is the major antigenic target of neutralizing antibodies. Serum levels of hemagglutination-inhibiting (HAI) antibodies appear to correlate with protection against infection and illness. Both influenza-specific cytotoxic T lymphocytes and cells providing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity serve to limit the infection. Influenza antibodies may persist for months or years, although in some high-risk groups a decline of antibody levels may be observed a few months after vaccination.

Within a given subtype, the protective effect of antibody induced by one particular strain can be reduced or lost as a consequence of antigenic drift.

### Influenza virus vaccines

Both inactivated and live, attenuated influenza vaccines are available. According to current (2005) WHO recommendations, existing internationally licensed vaccines contain the 2 A subtypes H3N2 and H1N1 and 1 type B virus.

#### *Trivalent, inactivated influenza vaccines*

There are 3 types of inactivated influenza vaccine, namely whole virus vaccines, split virus vaccines and subunit vaccines. In most countries, whole virus vaccines have been replaced by less reactogenic split virus and subunit vaccines. In split virus vaccines, the virus has been disrupted by a detergent. In subunit vaccines, HA and NA have been further purified by removal of other viral components. In order to increase immunogenicity, some current formulations of trivalent, inactivated influenza

двух недель после начала заболевания. Дети, посещающие детские сады и школы, являются основными переносчиками гриппа среди населения. Вторичная бактериальная пневмония, обычно вызываемая микроорганизмами *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Staphylococcus aureus*, является частым осложнением гриппа, особенно среди лиц пожилого возраста, а также лиц, страдающих хроническими заболеваниями.

В острой фазе заболевания вирус гриппа может быть выделен из содержимого носоглотки методом посева на культуре клеток или непосредственно при помощи экспресс-тестов. Для серологического диагноза необходимы парные сыворотки крови.

Противовирусные ингибиторы M2 (амантадин и ремантадин) действуют лишь на вирус типа А, а ингибиторы NA (зенамивир и озельтамивир) действуют против вирусов типа А и В. Оба класса этих лекарственных средств являются эффективными для химиопрофилактики (ингибиторы NA также используются для лечения), но в то же время появляются резистентные вирусные мутанты. Необходимость ежедневного приема, стоимость, побочные реакции и, возможно, ограниченная доступность этих препаратов во время больших вспышек инфекции подчеркивают роль вакцинации в качестве важнейшей профилактической меры борьбы против гриппа.

### Защитный иммунный ответ

Защита от заболевания достигается, главным образом, за счет сывороточных антител, а образующиеся в слизистой антитела класса IgA отвечают за сопротивляемость инфекции. NA является основной антигенной целью нейтрализующих антител. Уровни сывороточных антител, ингибирующих гемагглютинацию, вероятно, коррелируют с защитой от инфекции. Гриппспецифические цитотоксичные Т-лимфоциты и клетки, обеспечивающие клеточную цитотоксичность, зависящую от антител, ограничивают инфекцию. Антитела к гриппу могут сохраняться в течение нескольких месяцев или лет, хотя в некоторых группах повышенного риска через несколько месяцев после вакцинации может наблюдаться снижение уровня антител.

Внутри определенного подтипа защитный эффект антител, индуцированных каким-либо определенным штаммом, может снижаться или утрачиваться вследствие антигенного дрейфа.

### Вакцины против гриппа

Имеются инактивированные и живые аттенуированные вакцины против гриппа. Согласно действующим (2005 г.) рекомендациям ВОЗ, существующие лицензированные в международном плане вакцины содержат два подтипа вируса А - H3N2 и H1N1 и тип В.

#### *Тривалентные инактивированные вакцины против гриппа*

Имеются 3 вида инактивированной вакцины против гриппа - цельновирионные вакцины, сплит-вакцины и субъединичные вакцины. В большинстве стран цельновирионная вакцина была заменена менее реактогенной сплит-вакциной и субъединичной вакцинами. В сплит-вакцинах вирус расщеплен при помощи детергента. В субъединичных вакцинах HA и NA подвержены дополнительной очистке от других вирусных компонентов. Для усиления иммуногенности в состав некоторых нынешних тривалентных инактивированных противогриппозных вакцин (ТИВ) включены адьюванты, такие как иммуностимулирующие

<sup>3</sup> WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8; [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_RMD\\_2004\\_8/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/)).

<sup>3</sup> Руководство ВОЗ по использованию вакцин и противовирусных препаратов в период пандемий гриппа. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2004 (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8; [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_RMD\\_2004\\_8/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/)).

vaccines (TIVs) include adjuvants such as immune-stimulating complexes, MF59 adjuvant or virosomes. Most multidose vials of TIV contain the preservative thiomerosal. Limited supplies of thiomerosal-free single-vial TIV are available, but at relatively higher cost.

TIVs are injected into the deltoid muscle (vaccinees aged >1 year) or the antero-lateral aspect of the thigh (vaccinees aged between 6 and 12 months). These vaccines should not be given to children aged <6 months; those aged 6-36 months should receive half the adult vaccine injections. Previously unvaccinated children aged <9 years should receive 2 injections, administered at least 1 month apart. A single dose of the vaccine is appropriate for schoolchildren aged >9 years and healthy adults. Inactivated influenza vaccines will not interfere with concomitantly administered diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) or other childhood vaccines.

Efficacy data regarding TIVs are available almost exclusively from industrialized countries. The figures vary considerably according to the exactness of the antigenic match, age and health status of the vaccinees, choice of clinical end-point criteria and the accuracy of diagnosis. However, their respective protective efficacies are believed to be similar and, provided there is a good antigenic match, they will prevent laboratory-confirmed illness in approximately 70-90% of healthy adults.

Among elderly people not living in nursing homes, vaccination may reduce the number of hospitalization by 25-39% and overall mortality by 39-75% during influenza seasons. Among nursing home residents, influenza vaccination can reduce hospitalizations (all causes) by about 50%, the risk of pneumonia by about 60% and the risk of death (all causes) by 68%. TIVs show high efficacy in children >6 years of age, but are poorly protective in children aged <2 years. Some TIV studies have shown up to 30% protective efficacy against influenza-associated acute otitis media in young children. The average duration of protection is estimated at 4-6 months. Several analyses have demonstrated the cost-effectiveness of inactivated influenza vaccines in adults as well as in children.

TIVs are in general very safe, but differ in terms of reactogenicity. Thus, with the whole virus vaccine, 15-20% of vaccinees, most commonly young children, experience local reactions lasting for 1-2 days. Transient systemic reactions such as fever, malaise and myalgias occur in a minority of vaccine recipients within 6-12 hours of vaccination. Split virus vaccines and subunit vaccines show reduced systemic reactogenicity in both children and adults, compared with whole virus preparations.

During some influenza seasons, TIVs have been associated with a slight increase in the risk of Guillain-Barré syndrome in older adults (about 1 case added to the background incidence of about 20 cases per million vaccine recipients). A virosomal intranasal formulation of TIV was withdrawn from the market because of an association with an increased incidence of facial palsy. A sporadic, self-limiting oculorespiratory syndrome has been reported following TIV immunization, especially in relation

комплексы, адьювант MF59 или виросомы. В многодозовых ампулах ТИВ содержится консервант тиомерсал. Имеется ограниченное количество однодозовых ампул, не содержащих тиомерсал, но стоимость их сравнительно высока.

Вакцины ТИВ вводятся внутримышечно в область дельтовидной мышцы (вакцинируемым в возрасте старше 1 года) или в переднелатеральную часть бедра (детям в возрасте от 6 до 12 месяцев). Эти вакцины не следует вводить детям в возрасте до 6 месяцев; детям в возрасте 6-36 месяцев вводится половинная доза взрослого. Ранее не вакцинированным детям в возрасте до 9 лет необходимо делать 2 инъекции с интервалом, по крайней мере, в 1 месяц. Детям школьного возраста - старше 9 лет и здоровым взрослым достаточно одна доза вакцины. Инактивированные противогриппозные вакцины не влияют на эффективность вводимых одновременно вакцины против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС) или других детских вакцин.

Данные об эффективности ТИВ доступны почти исключительно из промышленно развитых стран. Цифры в значительной степени колеблются в зависимости от точности соответствия антигенов, возраста и состояния здоровья вакцинируемых лиц, выбора клинических конечных критериев и точности диагноза. Однако их соответствующая защитная эффективность считается схожей, и в тех случаях, когда имеет место необходимое соответствие антигенов, они защищают приблизительно 70%-90% здоровых взрослых от лабораторно подтвержденного заболевания.

Среди пожилых людей, не проживающих в домах престарелых, вакцинация во время сезонов гриппа может сократить число госпитализаций на 25%-39% и общую смертность на 39%-75%. Среди проживающих в домах престарелых вакцинация против гриппа может снизить число госпитализаций (по всем причинам) примерно на 50%, риск развития пневмонии примерно на 60% и риск летального исхода (по всем причинам) на 68%. ТИВ подтвердила высокую эффективность среди детей в возрасте старше 6 лет, однако обладает слабыми защитными свойствами среди детей в возрасте до 2 лет. В некоторых исследованиях относительно ТИВ продемонстрирована 30%-ная защитная эффективность в отношении вызываемого гриппом острого среднего отита у детей раннего возраста. Средняя продолжительность защиты считается равной 4-6 месяцам. В некоторых исследованиях продемонстрирована экономическая эффективность инактивированных противогриппозных вакцин при их применении среди взрослых и детей.

Вакцины ТИВ в целом безопасны, однако отличаются в отношении их реактогенности. Например, при применении цельно-вирионной вакцины 15%-20% вакцинированных, главным образом детей раннего возраста, имеют местные реакции в течение 1-2 дней. Преходящие системные реакции, такие как повышение температуры, недомогание и миалгии, наблюдаются у некоторой части вакцинированных в течение 6-12 часов после вакцинации. По сравнению с цельно-вирионными препаратами, сплит-вакцины и субъединичные вакцины демонстрируют пониженную системную реактогенность как среди детей, так и среди взрослых.

В течение некоторых сезонов гриппа вакцины ТИВ ассоциировались с некоторым увеличением риска проявления синдрома Гийена-Барре среди взрослых старшего возраста (примерно 1 дополнительный случай по отношению к обычной заболеваемости 20 на миллион вакцинированных). Виросомная интраназальная форма вакцины ТИВ была изъята с рынка в связи с повышением числа случаев паралича лицевого нерва. Был зарегистрирован спорадический самоограничивающийся окулореспираторный синдром после

with the use of a particular vaccine product in Canada. This excess risk was corrected through a modification of the manufacturing process. Except for anaphylactic allergic reactions to egg or other components of the vaccines, there are no contraindications to the use of these vaccines in age groups >6 months.

#### *Live, attenuated influenza vaccines*

For several years, live, attenuated influenza vaccines for nasal application have been used successfully in the Russian Federation. The current live Russian vaccine is based on cold-adapted variants of an H2N2 strain which is reassorted with epidemic H1N1 and H3N2 strains and combined with a cold-adapted reassortant of influenza B virus. The temperature-sensitive vaccine virus will replicate well in the relatively cool environment of the nasopharynx, but poorly in the lower respiratory tract. This vaccine is reported to be safe and highly efficacious following 1 single dose in adults and children >3 years of age.

In 2003, a similar live influenza vaccine based on genetic reassortment technologies was licensed in the United States. This cold-adapted influenza vaccine (CAIV-T) contains HA and NA genes from the 3 WHO recommended strains as well as genes from a cold-adapted master strain. The vaccine does not contain thiomersal. In terms of protective efficacy, the live influenza vaccines appear to be comparable with the TIVs. However, CAIV-T is licensed only for healthy people aged 5–49 years, given reports of an increase in reactive airway disease in vaccinees <5 years of age and insufficiently documented protective efficacy in older people. A reduction of influenza-associated febrile otitis media and lower respiratory complications during the influenza season has been reported in vaccinated individuals. Furthermore, community-based immunization of schoolchildren appears to reduce the risk of medically attended influenza illness in adults. Unfortunately, no serological correlate of protection has been established for CAIV-T.

Following nasal administration, children shed the CAIV-T strain for an average duration of 7–8 days (range 1–21 days). Transmission of the vaccine virus to exposed non-immune people appears to be very rare. However, as a precaution the vaccine should not be given to highly immunosuppressed individuals or their close contacts. CAIV-T is currently marketed only in the United States. Contraindications for its use include anaphylactic reactions to eggs, a history of Guillain-Barré syndrome, patients aged <18 years on long-term aspirin therapy, pregnancy during the first trimester, and various states of immunosuppression.

#### **General WHO position on vaccines**

Vaccines for large-scale public health interventions should: meet the current WHO quality requirements;<sup>4</sup> be safe and have a significant impact against the disease in all target populations; if intended for infants or young children, be easily adapted to schedules and timing of national childhood immunization programmes; not interfere significantly with

прививки вакциной ТИВ, в частности, в связи с использованием определенной вакцины в Канаде. Этот дополнительный риск был устранен за счет изменения процесса производства. За исключением анафилактических аллергических реакций на яйца и другие компоненты вакцины, противопоказаний для использования этих вакцин в возрастных группах старше 6 месяцев не имеется.

#### *Живые, аттенуированные вакцины против гриппа*

На протяжении ряда лет в Российской Федерации успешно использовались живые аттенуированные противогриппозные вакцины для интраназального применения. Нынешняя живая российская вакцина основана на адаптированных к холоду вариантах штамма H2N2, комбинированного с эпидемическими штаммами H1N1 и H3N2 и с рекомбинированным вирусом гриппа В, адаптированного к холоду. Чувствительный к температуре вакцинный вирус будет хорошо размножаться в сравнительно холодных условиях носоглотки, но плохо размножаться в нижних отделах дыхательных путей. Сообщается, что эта вакцина безопасна и высоко эффективна при введении 1 дозы взрослым и детям в возрасте старше 3 лет.

В 2003 г. аналогичная живая противогриппозная вакцина на основе генетического рекомбинирования была зарегистрирована в Соединенных Штатах. Эта адаптированная к холоду вакцина (CAIV-T) содержит гены HA и NA 3 рекомендуемых ВОЗ штаммов, а также гены адаптированного к холоду основного штамма. Вакцина не содержит тиомерсал. С точки зрения защитной эффективности живые противогриппозные вакцины сравнимы с вакцинами ТИВ. Однако CAIV-T лицензирована лишь для вакцинации здоровых лиц в возрасте от 5 до 49 лет, учитывая данные об учащении случаев реактивного заболевания дыхательных путей у детей в возрасте до 5 лет и недостаточно документированной защитной эффективности у лиц пожилого возраста. Сообщалось о сокращении числа случаев среднего отита, вызываемого гриппом, и осложнений со стороны нижних отделов дыхательных путей у вакцинированных лиц во время сезона гриппа. Более того, иммунизация школьников по месту жительства снижает риск заболевания взрослых гриппом, при котором необходимо обращаться к врачу. К сожалению, в отношении CAIV-T не установлена серологическая корреляция с иммунитетом.

При интраназальном применении дети выделяют штамм CAIV-T в среднем в течение 7–8 дней (от 1 до 21 дня). Передача вакцинного вируса неиммунизированным лицам, похоже, происходит весьма редко. Однако в качестве предосторожности вакцину не следует вводить лицам с выраженным подавлением иммунитета или лицам, находящимся в тесном контакте с ними. CAIV-T в настоящее время продается только в Соединенных Штатах. К противопоказаниям для применения этой вакцины относятся анафилактические реакции на яйца, синдром Гийена-Барре в анамнезе, длительное лечение аспирином пациентов в возрасте до 18 лет, первые три месяца беременности и иммунодепрессивные состояния различной формы.

#### **Общая позиция ВОЗ по вакцинам**

Вакцины, предназначенные для крупномасштабного применения, должны: соответствовать действующим критериям ВОЗ в отношении качества<sup>4</sup>; быть безопасными и оказывать значительное воздействие на саму болезнь во всех целевых группах населения; если вакцины предназначены для детей грудного или раннего возраста, они должны быть легко адаптируемыми к календарям прививок и времени проведения национальных программ иммунизации детей; не оказывать

<sup>4</sup> Statement on vaccine quality. Global Programme for Vaccines and Immunization policy statement. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 REV.1; <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

<sup>4</sup> Statement on vaccine quality. Global Programme for Vaccines and Immunization policy statement. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 REV.1; <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

the immune response to other vaccines given simultaneously; be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity; and be appropriately priced for different markets.

### WHO position on influenza vaccines

Unless stated otherwise, the following paragraphs refer to inactivated influenza vaccines only.

The main purpose of seasonal influenza vaccination is to avoid severe influenza and its complications. Overall, around 50 mainly industrialized countries and some countries in rapid economic development offer influenza vaccination to nationally defined high-risk groups including elderly people and individuals with cardiovascular, metabolic, renal or immune-suppressing conditions.

Differences in health priorities as well as limitations of health budgets have so far restricted common use of influenza vaccine to high-risk groups living in industrialized parts of the world. The groups at particular risk of severe influenza in developing countries are less well characterized. Based on data from industrialized countries, and listed in order of priority, the following groups of individuals may be targeted for vaccination in order to reduce the incidence of severe illness and premature death.

1. Residents of long-term care facilities for elderly people and the disabled.
2. Elderly non-institutionalized individuals with chronic conditions such as pulmonary and cardiovascular illness, metabolic diseases including diabetes mellitus and renal dysfunction, and various types of immunosuppression, including people with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and transplant recipients.
3. All adults and children aged >6 months with any of the conditions mentioned above.
4. Elderly individuals who are above a nationally defined age limit, irrespective of other risk factors. Although the appropriate age for general vaccination may be considerably lower in countries with poor living conditions, most countries define the age limit to be >65 years.
5. Other groups defined on the basis of national data and capacities, such as contacts of high-risk people, pregnant women, health-care workers and others with key functions in society, as well as children 6-23 months of age.

Influenza vaccination in pregnancy is considered safe and is recommended for all pregnant women during the influenza season. This recommendation is motivated not only by the potential severe course of influenza during pregnancy, but also in order to protect infants against influenza during their vulnerable first months of life.

In many developing countries, the medical and socioeconomic consequences of influenza are largely unknown. Considering the frequent presence of predisposing factors such as malnutrition and poor living conditions, influenza may be a larger public health problem

существенного влияния на иммунный ответ на другие вакцины, вводимые одновременно; разрабатываться в соответствии с общими техническими требованиями, например, в отношении хранения в условиях Холодовой цепи и возможностей хранения; и иметь цену, соответствующую условиям разных рынков.

### Позиция ВОЗ по вакцинам против гриппа

Нижеследующее, если иного не оговаривается, относится только к инактивированным вакцинам против гриппа.

Основная цель сезонных вакцинаций против гриппа состоит в том, чтобы предупредить тяжелые случаи заболевания гриппом и его осложнения. В целом примерно в 50 странах, главным образом промышленно развитых, и в некоторых странах, находящихся в состоянии быстрого экономического развития, проводится вакцинация против гриппа групп населения повышенного риска, в том числе лиц пожилого возраста и лиц с сердечно-сосудистыми, почечными заболеваниями, нарушениями обмена веществ и иммунодепрессивными состояниями.

Различия в приоритетах в области здравоохранения, а также ограничения бюджета на здравоохранение до сих пор препятствовали широкому использованию вакцин против гриппа среди групп повышенного риска в промышленно развитых странах мира. Группы особого риска для тяжелых форм гриппа в развивающихся странах определены менее четко. На основании данных из промышленно развитых стран перечисленные в порядке приоритетности нижеуказанные группы лиц могут быть целевыми для вакцинации с целью снижения заболеваемости тяжелыми формами гриппа и числа случаев преждевременной смерти.

1. Лица, проживающие в учреждениях длительного ухода за престарелыми и инвалидами.
2. Лица пожилого возраста, не проживающие в учреждениях для престарелых, страдающие хроническими заболеваниями, такими как легочные и сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ, в том числе сахарный диабет, почечная дисфункция, и различные виды иммунодепрессивного состояния, в том числе лица с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и реципиенты пересаженных органов.
3. Все взрослые и дети в возрасте старше 6 месяцев с одним из вышеупомянутых состояний.
4. Лица пожилого возраста, которые превышают установленный в стране возрастной рубеж, независимо от других факторов риска. Хотя соответствующий предельный возраст для общей вакцинации может оказаться значительно ниже в странах с неблагоприятными жизненными условиями, в большинстве стран этот рубеж определяется на уровне, превышающем 65 лет.
5. Другие группы, определенные на основе национальных данных и возможностей, например контактирующие с лицами групп повышенного риска, беременные женщины, медработники и другие лица, исполняющие важные общественные функции, а также дети в возрасте от 6 до 23 месяцев.

Вакцинация против гриппа во время беременности считается безопасной и рекомендуется для всех беременных во время сезона гриппа. Эта рекомендация основана не только на том, что потенциально во время беременности заболевание гриппом проходит в тяжелой форме, но также на необходимости уберечь грудных детей от гриппа в течение наиболее уязвимых первых месяцев жизни.

Во многих развивающихся странах медицинские и социально-экономические последствия гриппа в основном неизвестны. Учитывая постоянное наличие там предрасполагающих факторов, таких как нарушение питания и плохие жизненные



---

условия, грипп может являться более крупной проблемой здравоохранения в бедных слоях населения, чем это представлялось до сих пор.

---

in poor societies than realized so far. WHO strongly encourages the implementation of epidemiological surveillance, disease burden assessments and, where appropriate infrastructure is available, demonstration projects to estimate the impact of vaccination on disease in poor countries.

Although influenza vaccination is increasing throughout the world, especially in many middle-income countries of Latin America and central and eastern Europe, no country fully implements its vaccine recommendations. Even in wealthy industrialized countries, significant proportions of the groups at risk of complications from influenza are not vaccinated. WHO strongly emphasizes the importance of raising the public consciousness of influenza and its complications as well as of the beneficial effects of influenza vaccination.

There is a growing awareness of the considerable influenza morbidity among schoolchildren and the often severe clinical course of influenza in the youngest age groups. Children are also playing a crucial role in the transmission of the infection. Furthermore, significant herd immunity effects have been observed in non-immunized segments of the population following immunization of children in Japan, the Russian Federation and the United States. Therefore, further exploration of the safety and cost-effectiveness of introducing influenza vaccination into national immunization programmes is clearly warranted.

WHO's Global Influenza Surveillance Network covers 85 countries and involves 114 collaborative laboratories and 4 WHO collaborative centres. Based on information from this network, the WHO Global Influenza Programme makes recommendations on the composition of the vaccine for the next influenza season. However, many countries are not included in this network, and in some large countries more than 1 collaborative unit is required. Surveillance is of particular importance in rural areas where potential animal hosts and humans live in close proximity, since it is in such areas that new viral recombinants are likely to originate.

In most countries, efficacious and safe TIVs remain the cornerstone of influenza vaccination. Live, attenuated influenza vaccines that are currently licensed in the Russian Federation and the United States appear to be safe and efficacious and may possibly induce a broader and more long-lasting protection than do inactivated vaccines. Nasal administration offers obvious practical advantages particularly for large-scale use in young children. Further important developments in the field of influenza vaccines include cell culture-based influenza vaccine, improved adjuvants, vaccine sparing through intradermal immunization and the use of reverse genetics technology.

In spite of the small number of manufacturers, the production of influenza vaccines has increased at an annual rate of about 5% and is currently considered adequate for the seasonal market demands. However, temporary problems at one or more of the major production sites cannot be promptly compensated for and have resulted in

ВОЗ настоятельно рекомендует проведение эпиднадзора, оценки бремени болезни и, в тех случаях, когда имеется соответствующая инфраструктура, проведение демонстрационных проектов для оценки влияния вакцинации на заболеваемость в бедных странах.

Хотя масштабы вакцинации во всем мире растут, в особенности во многих странах со средними доходами, таких, как страны Латинской Америки, а также страны Центральной и Восточной Европы, ни в одной стране рекомендации в отношении вакцин полностью не выполняются. Даже в богатых промышленно развитых странах значительная часть населения, подверженного риску осложнений, вызываемых гриппом, не вакцинируется. ВОЗ решительно подчеркивает важность общественного понимания последствий гриппа и его осложнений, а также положительные результаты вакцинации против гриппа.

Имеет место возрастающая осведомленность среди школьников относительно значительной заболеваемости гриппом и часто встречающегося тяжелого клинического течения гриппа среди самых младших возрастных групп. Дети также играют ключевую роль в передаче инфекции. Более того, после проведения иммунизации детей в Японии, Российской Федерации и Соединенных Штатах наблюдался значительный коллективный иммунитет среди неиммунизированных слоев населения. Поэтому, несомненно, необходимо дальнейшее изучение безопасности и экономической эффективности внедрения иммунизации против гриппа в национальные программы иммунизации.

Глобальная сеть ВОЗ по эпиднадзору за гриппом охватывает 85 стран и включает 114 сотрудничающих лабораторий и 4 сотрудничающих центра ВОЗ. На основе информации, полученной благодаря этой сети, Глобальная программа ВОЗ по борьбе с гриппом разрабатывает рекомендации по составу вакцины для следующего сезона гриппа. Однако многие страны в эту сеть не входят, а в некоторых крупных странах необходимо иметь более чем одно сотрудничающее учреждение. Эпиднадзор имеет особое значение в сельских районах, где потенциальный источник инфекции – животные, и люди живут с ними в тесном контакте, именно поэтому в таких районах могут возникать новые рекомбинанты вируса.

В большинстве стран эффективные и безопасные вакцины ТИВ остаются важнейшим препаратом для вакцинации против гриппа. Живые аттенуированные вакцины против гриппа, лицензированные в настоящее время в Российской Федерации и в Соединенных Штатах, представляются безопасными и эффективными и, вероятно, могут индуцировать более широкую и продолжительную защиту, чем инактивированные вакцины. Интраназальное введение вакцины имеет очевидные практические преимущества, в особенности при крупномасштабном ее применении среди детей младшего возраста. Дальнейшие важные разработки в области противогриппозных вакцин включают вакцину против гриппа на основе клеточной культуры, усовершенствованные адьюванты, экономное применение вакцины с использованием метода внутрикожного введения и использование генетической технологии.

Несмотря на ограниченное число производителей, производство вакцин против гриппа ежегодно возрастает приблизительно на 5% и в настоящее время считается достаточным для покрытия сезонных потребностей. Однако временные трудности на одном и более производств не могут быть быстро компенсированы, и в прошлом это приводило к нехватке вакцин. Более того, производственные возможности остаются предметом

---

vaccine shortages in the past. Furthermore, manufacturing capacity remains a serious concern in the perspective of a new influenza pandemic. ■

серьезной озабоченности в перспективе возникновения новой пандемии гриппа. ■

