

**ЕРОФЕЕВА Мариана Константиновна**

**ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ДРУГИХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГРУППАХ РИСКА**

*РЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук (14.00.30 – эпидемиология)*

*НИИ группа РАМН. СПб. 2001*

Защита диссертации состоялась 25 января 2002 г. на заседании диссертационного совета Д.212.002.12 в Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург)

**Цель работы.** Повысить эффективность профилактики гриппа и других ОРЗ в наиболее поражаемых группах населения, включая коллективы интернатного типа, пожилых людей и детей, на основе оптимизации выбора и применения, адекватно условиям, отечественных ИГВ и ЖГВ, а также неспецифических противовирусных и иммунотропных препаратов.

**Научная новизна работы.** Впервые разработана и поэтапно апробирована новая эффективная система профилактики гриппа с использованием традиционных живых и новых инактивированных вакцин для защиты наиболее поражаемых групп населения: взрослых в коллективах интернатного типа, пожилых людей и детей. Впервые показана эффективность и обоснована целесообразность неинъекционного интраназального способа применения ИГВ, иммунологически наиболее щадящего и безболезненного, что особенно важно при самых массовых прививках населения, какими являются прививки против гриппа. Впервые показана эффективность и обоснована целесообразность сочетания и чередования ИГВ и ЖГВ, парентерального и интраназального способов иммунизации, стимулирующих разные звенья и механизмы противовирусного гуморального иммунитета, общий (IgG) или местный (IgA). Впервые дана эпидемиологическая оценка профилактической эффективности при гриппе А и В противовирусных препаратов – ремантадина, полирема и адапромина, индукторов интерферона – кагоцела и амиксина, иммунотропных (иммунокорректирующих) препаратов природного происхождения – тималина, иммунала, содекора. Определены показания к их применению: массовому при появлении новых вирусов гриппа, групповому во вновь сформированных коллективах, и индивидуальному при иммунодефицитных состояниях.

### **ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА**

Развитие профилактики гриппа и ОРЗ в нашей стране имеет определенное концептуальное и практическое своеобразие. Во-первых, до конца 1970-х годов монопольное положение у нас занимала живая гриппозная вакцина, в то время как за рубежом применялись только инактивированные препараты. Во-вторых, вакцинопрофилактика гриппа в большинстве стран (кроме Японии) была ориентирована на индивидуальную защиту людей, относящихся к группе риска, не столько от заболевания гриппом, сколько от его неблагоприятных последствий – осложнений, обострений хронических патологических процессов, летальных исходов. Отечественная ЖГВ применялась в основном для иммунизации здоровых взрослых людей в коллективах (производственных, учебных, воинских и т.п.). Обширный перечень медицинских противопоказаний исключал возможность иммунизации пожилых и молодых взрослых людей с хронической патологией, беременных женщин и всех детей.

**Сочетание и чередование прививок ИГВ и ЖГВ.** В первых эпидемиологических наблюдениях по оценке профилактической эффективности ИГВ 1-го поколения результаты были нестабильными. В период пандемической волны гриппа А(Н1N1) в 1977-78 г.г. в группе привитых моновакциной типа А(Н3N2) заболело 35,0 % курсантов, в контрольной группе – 32,5 %, ИЭ<1,0. При совпадении вакцинного и эпидемического вирусов типа А/Техас/17 (Н3N2) в следующем сезоне индекс эффективности (ИЭ) был равен 2,2.

С целью сопоставления эффективности традиционной ЖГВ и новой для нашей страны ИГВ и повышения защитного действия иммунизации в 1980-83 г.г. наблюдаемые нами контингенты были разделены на 4 группы 1) привитые ИГВ, 2) привитые ЖГВ, 3) привитые ИГВ+ЖГВ и 4) получившие плацебо. Обе вакцины включали вирусы А(Н1N1) и А(Н3N2). Антигенная активность ИГВ была стабильно удовлетворительной, частота сероконверсий в серонегативных группах, т.е. с низким исходным титром антител ( $\leq 1:10$ ), колебалась от 65,0 до 96,4 % (в среднем 82,1 %). Показатели сероконвер-

сий в группах привитых ЖГВ были стабильно низкими (в среднем 34,1 %). Сочетанная иммунизация повысила частоту сероконверсий в среднем до 86,0 %. Таким образом, добавление к прививкам ИГВ даже слабоиммуногенной ЖГВ давало определенное преимущество сочетанному способу иммунизации. Индекс эффективности сочетанной иммунизации был выше, чем при раздельном применении ИГВ и ЖГВ. Иммуногенность ЖГВ снижалась вследствие интерференции вакцинных штаммов. Так, в одном наблюдении моновакцина из вируса А/Хабаровск/77 (H1N1) стимулировала сероконверсии у 65,4 % привитых, а эта же вакцина в сочетании с штаммом А/Бангкок/79 (H3N2) – только у 37,5 %. Но фактор интерференции не был единственным негативным явлением вакцинального процесса. Слабая антигенная активность ЖГВ была обусловлена и интерференцией и (относительно к изменившейся популяции хозяина) гиператтенуацией штаммов, в подготовке которых в тот период уже использовался современный метод реассортации генов на основе одного донора аттенуации.

При ежегодных прививках против гриппа было замечено снижение иммунологической и эпидемиологической эффективности ИГВ при ревакцинациях (Hoskins T.W. et al., 1979; Иванова С.А. и др. 1984). По нашим данным, вакцинация (1-я прививка) стимулировала сероконверсии к вакцинному вирусу А(H3N2), взятому в качестве эталона, у 62 % привитых после исключения фона т.е. процента сероконверсий у получивших плацебо. После ежегодных ревакцинаций (2-я, 3-я и 4-я прививки) частота сероконверсий снизилась соответственно до 16-24-6 %. По показателям заболеваемости в течение трех сезонов достоверная эффективность прививок наблюдалась после вакцинации (ИЭ=1,5) и первой ревакцинации (ИЭ=1,4). Последующие ревакцинации не сопровождались положительным результатом.

Снижение иммунологической и эпидемиологической эффективности ИГВ после 2-3-х ежегодных прививок аргументирует необходимость удлинения интервалов между ревакцинациями до 2-3 лет. В период интервалов между ревакцинациями ИГВ рекомендуется целенаправленно применять ЖГВ. Рекомендация основана на том, что после двух ежегодных прививок (вакцинация и ревакцинация), формирующих определенный уровень общего гуморального иммунитета, применение ЖГВ рассчитано на стимуляцию достаточно автономной системы местного иммунитета дыхательных путей. Чередувание прививок ИГВ и ЖГВ сопровождалось снижением заболеваемости в 1,5 раза, в то время, как у привитых ИГВ 3-4 года подряд снижения заболеваемости не отмечено. Преимущество усовершенствованной схемы прививок проявилось также в снижении продолжительности заболевания в среднем на 2,6 дня ( $P < 0,05$ ). Наблюдения о снижении эффективности прививок ИГВ при ревакцинациях относятся к препаратам с малой антигенной нагрузкой, в нашей стране – к вакцинам первого поколения. Эффективность современных ИГВ, содержащих до 45-60 мкг/доза ГА, по данным Beyer W.E. et al. (1998) существенно не зависит от кратности вакцинации тех людей, которым прививки необходимы в данном сезоне. Появление отечественных вакцин второго поколения с антигенной нагрузкой 33 мкг/доза ГА не исключает целесообразности чередования интраназальных и парентеральных прививок, воздействующих на разные механизмы противовирусного иммунитета.

**Неинъекционные способы применения ИГВ.** Стремительное расширение масштабов производства и потребления ИГВ в нашей стране в 1980-х годах до 45 млн. доз в год выдвигало в число неотложных задач выбор оптимальных методов их применения, формирование благоприятного отношения населения и т.д.

Сложившиеся обстоятельства выдвинули задачу разработки неинъекционных способов применения ИГВ, в частности, интраназального, как применяется ЖГВ, или перорального. По данным литературы, оба эти способа были уже апробированы в ограниченных по масштабам наблюдениях в разных странах. В наших наблюдениях частота сероконверсий при интраназальном применении ИГВ коррелировала с антигенной нагрузкой, например, к вирусу А(H1N1) варьировала от 7,3 % при 3,5 мкг/доза ГА до 40,5 % при дозе 17,5 мкг/доза ГА. Парентеральная прививка по серологическим критериям была более эффективной (49,1-78,6 % сероконверсий). Иммунологическая эффективность ИГВ при интраназальном применении соответствовала показателям на прививку ЖГВ (в виде монопрепарата для исключения интерференции вакцинных штаммов) – 12,4-33,3 % сероконверсий. При интраназальном применении ИГВ, также как и при внутривенном, наибольшая частота сероконверсий (24,0-28,3 %) сопровождает первую прививку (вакцинацию) и резко снижается (до 3,5 %) при ревакцинациях. В отличие от циркулирующих антител частота приростов титра местных антител после ревакцина-

ции была практически такой же (20,9-25,2 %), как и после вакцинации (22,9 %). Такую же частоту смывоконверсий стимулировала ЖГВ. На этом этапе по иммунологическим показателям было решено, что для повышения эффективности интраназальной иммунизации необходимо увеличение содержания вирусной массы в прививочной дозе или кратности прививок. Двукратная иммунизация увеличила частоту сероконверсий к вирусам А(Н1N1) – до 40,0 %, А(Н3N2) – до 36,1 %, но почти не было сероконверсий к вирусу В. Однако, по данным ИФА, интраназальное введение ИГВ более существенно стимулировало продукцию местных антител (до 68,5 %), чем внутрикожное (5,2 %). В этом наблюдении были использованы уже вакцины 2-го поколения, с антигенной нагрузкой по 10 мкг/доза ГА вирусов А(Н1N1) и А(Н3N2) и 13 мкг – вируса В, суммарно 33 мкг в объеме 0,5 мл. Профилактическая эффективность двукратной интраназальной прививки ИГВ (ИЭ=1,8) была выше, чем подкожной (ИЭ=1,4).

В связи с изъятием из практики безыгольных инъекторов в конце 1989 г. интраназальное применение стало, по существу, безальтернативным, поскольку вакцина во флаконах была не предназначена для шприцевого применения, да и шприцев для одноразового использования в тот период было недостаточно. Неинъекционный интраназальный способ применения ИГВ, сопоставимый по эффективности с парентеральным, имеет существенные преимущества (безболезненность, безопасность и др.), но требует удвоенного расхода вакцины. Поэтому оба способа рассматриваются как альтернативные.

Для пероральной иммунизации мы использовали ИГВ цельновирионного типа с кислотоустойчивой покрытием. Вакцинация не стимулировала продукцию циркулирующих антител (сероконверсии), что отмечали и другие исследователи. В период эпидемии гриппа типа А(Н3N2) и В привитые болели в 1,2-1,5 раза реже, чем получившие плацебо, но также не было корреляции с числом принятых таблеток.

Отсутствие корреляции показателей иммунологической и эпидемиологической эффективности прививок с числом принятых таблеток рассматривается нами, как недостоверность результатов. Поэтому пероральная иммунизация ИГВ в нативном виде (без адьювантов) не была рекомендована для практики.

**Вакцинопрофилактика гриппа у пожилых людей.** Отечественного опыта вакцинопрофилактики гриппа у пожилых людей до начала наших наблюдений, по существу, не было, поскольку отсутствовала кондиционная ИГВ, а ЖГВ была противопоказана почти при любом хроническом заболевании. Под нашим наблюдением в 1992-99 г.г. были пожилые люди, проживающие в домах-интернатах или в семьях (диспансерная группа), ежегодно их прививали стандартной ИГВ 2-го поколения подкожно или интраназально с использованием «двойного слепого» контроля. Одновременно для сравнения проводилось наблюдение за молодыми людьми в коллективах интернатного типа (на младших курсах военных училищ). Вакцинация не сопровождалась побочными прививочными реакциями и не провоцировала обострений хронических заболеваний, которые имелись у всех наблюдаемых пожилого возраста.

При парентеральной иммунизации частота сероконверсий ко всем вирусам была одинаковой (53,5-57,8 %) и более высокой, чем после интраназального применения ИГВ.

Одна и та же ИГВ в одинаковых условиях (год, месяц) при интраназальном введении у молодых людей иммунологически была существенно эффективнее, чем у пожилых.

По данным литературы, у молодых людей частота сероконверсий при ежегодных ревакцинациях резко снижается. Это в полной мере подтверждают и наши исследования. При интраназальной ревакцинации пожилых людей существенного снижения иммунологической эффективности прививок не происходит.

По этому показателю нет оснований удлинять интервал между ревакцинациями, как это рекомендовано нами ранее для молодых людей. Интраназальная инстилляционная ИГВ с помощью пульверизатора РДЖ-М4 стимулирует продукцию не только циркулирующих, но и секреторных антител, по нашим данным, у 30,6-38,8 % привитых, т.е. несколько реже, чем у молодых людей, по-видимому, в связи с возрастной инволюцией элементов иммунной системы в слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

Профилактическая эффективность интраназальных прививок у пожилых людей была достаточно стабильной (ИЭ=1,6-1,8). Эпидемиологическая эффективность, так же как и иммунологическая, при интраназальных прививках 2-3 года подряд не снижалась, что подтверждает нецелесообразность удлинения интервалов между ревакцинациями. У молодых людей защитное действие парентеральных и интраназальных прививок было равным, у пожилых такого равенства не было, интраназальные прививки были менее эффективными.

Мы связываем эти различия с возрастной инволюцией слизистой оболочки верхнего этажа дыхательных путей. На эту причину ссылаются зарубежные исследователи, объясняя меньшую эффективность ЖГВ у пожилых людей по сравнению с детьми (Wareing M.D., Tannock G.A., 2001).

Кроме снижения частоты случаев гриппа и ОРЗ положительное влияние прививок отразилось, независимо от способа, и на снижении показателя общей смертности в домах-интернатах до 25 случаев на 100 наблюдаемых за 5 лет против 41,1 случая в контроле ( $P < 0,05$ ).

Хотя интраназальная иммунизация пожилых людей оказалась несколько менее эффективной, чем парентеральная, мы полагаем, что отказываться от этого способа не следует, а надо искать методы повышения эффективности интраназальных прививок пожилых людей.

Из очевидных путей повышения эффективности интраназальных прививок можно выделить два: 1) повышение содержания вирусного гемагглютинина в прививочной дозе отечественных ИГВ до международного стандарта (45 мкг) вместо принятых сейчас 33 мкг. Ограничение связано с реактогенностью более концентрированных ИГВ цельновирионного типа при парентеральном их применении. Но для интраназального применения ограничений нет. E. Greenbaum et al. (2001) вводили детям по 60 мкг ГА без каких-либо нежелательных реакций; 2) применение иммуностимуляторов вместе с вакциной (Шварцман Я.С. и др., 1982) или в виде специального курса, дополняющего иммунизацию.

#### **Вакцинопрофилактика гриппа у детей.**

Грипп все более становится «детской» инфекцией: в 1990-е годы заболеваемость детей гриппом и ОРЗ в России в 5-7 раз превышала заболеваемость взрослых. Дети относятся как бы к группе «двойного риска»: во-первых, в связи с повышенным риском инфицирования как эпидемиологически активный контингент, и, во-вторых, в связи с повышенным риском неблагоприятных последствий заболевания гриппом из-за несовершенства иммунной системы. Прививки детей против гриппа не приурочены к какому-либо возрасту, они проводятся по эпидемическим показаниям; это значит ежегодно, поскольку вероятность развития эпидемии гриппа, по крайней мере, среди детей, существует каждый год. В определении выбора гриппозных вакцин и способов их применения детям мы исходили из рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения переходить на неинъекционные способы иммунизации во всех случаях, где есть такая возможность. Для иммунизации детей против гриппа такая возможность, по нашему мнению, имеется. В связи с этим перед нами стояла задача оценить безвредность, эффективность и целесообразность применения: 1) для детей от 1 до 3 лет – детского варианта ЖГВ, который ранее применялся только для детей старше 3-х лет; 2) для детей 3-6 лет – варианта ЖГВ для взрослых и ИГВ цельновирионного типа при интраназальном способе иммунизации; ранее обе эти вакцины применялись для детей с 7 лет; 3) для детей 7-14 лет – ЖГВ и ИГВ цельновирионного типа интраназально и субъединичного типа – парентерально – с целью сравнительной оценки эффективности и удобства применения вакцин, используемых для массовых прививок.

Во всех наблюдениях реактогенность вакцин не превышала регламентированных пределов, т.е. сильные общие и местные реакции отсутствовали, средние реакции наблюдались в единичных случаях (не более 2 %). Двукратная иммунизация детей в возрасте от 1 года до 3-х лет детским вариантом ЖГВ сопровождалась сероконверсиями к вирусу А(Н3N2) у 66,7 % обследованных, к вирусу В – у 40 %, к вирусу А(Н1N1) – у 19,2. Таким образом, вирус А(Н3N2) доминировал в данной вакцине, а вирус А(Н1N1) был подавлен, по-видимому, в результате интерференции вирусов.

Вакцинные штаммы для ЖГВ, предназначенной для иммунизации взрослых и детей с 7 лет, подготовлены на основе менее аттенуированного донора А/Ленинград/17/57 (Н2N2), что обеспечивает более высокую эффективность вакцины по сравнению с детским вариантом. В наших наблюдениях 184 ребенка 3-6 лет были привиты ЖГВ для взрослых и 72 – получили плацебо. Регламентируемых прививочных реакций не наблюдалось. Сероконверсии к вакцинным вирусам типа А наблюдались у 58-59 % привитых в серонегативной группе и к вирусу В – у 36 %. В течение сезона в группе привив-

тых зарегистрировано 69,6 случая гриппа и ОРЗ на 100 детей, в контроле – 97 случаев, ИЭ=1,4,  $P < 0,05$ . Вариант ЖГВ на основе донора аттенуации штамма А/Ленинград/134/17/57 (H2N2) рекомендован для иммунизации детей 3-6 лет при однократном интраназальном введении как ареактогенный, иммунологически и эпидемиологически эффективный препарат. Рекомендация реализована в практике здравоохранения.

Отечественные ИГВ цельновирионного типа из-за повышенной реактогенности не могут быть использованы для парентеральной иммунизации детей и подростков (до 18 лет), но применяются для интраназальной иммунизации этого контингента (с 7 лет). Мы провели изучение возможности снижения возрастных ограничений до 3-х лет. 465 детей в детских садах в возрасте 3-6 лет были привиты интраназально двукратно с интервалом 4 недели стандартной ИГВ цельновирионного типа, 250 детей получили плацебо – в те же сроки.

Сильных и средних прививочных реакций не отмечено. С учетом доли лабораторно подтвержденных заболеваний гриппом в структуре ОРЗ, результаты вакцинации можно рассматривать как положительные: ИЭ=2,3

Для сравнения оценки эффективности ЖГВ (вариант для детей) и ИГВ мы использовали стандартные препараты в одном и том же наблюдении, т.е. в равных условиях при иммунизации школьников 7-13 лет.

Обе вакцины вводили интраназально двукратно с интервалом 4 недели. По частоте прироста титров антител в сыворотках крови и носовых секретах, прививка ИГВ оказалась более эффективной, чем ЖГВ. Эпидемиологическая эффективность ИГВ была более высокой (ИЭ=1,5), чем ЖГВ (ИЭ=1,2).

Выяснилось также, что ИГВ более удобна и для хранения, и по технике применения. Она имеет меньше медицинских противопоказаний, чем ЖГВ, что способствует высокому охвату коллектива прививками, положительно влияющему на эффективность.

Новая полимер-субъединичная вакцина «Гриппол» отличается от всех ИГВ в мире очень низкой антигенной нагрузкой (15 мкг/доза ГА суммарно для трех вирусов), что компенсируется наличием особого адьюванта – поликсидония. Следовало определить, какую альтернативу создает новая парентеральная вакцина сложившейся в нашей стране системе вакцинопрофилактики гриппа у детей, где в значительных масштабах применяются живые и инактивированные вакцины цельновирионного типа, притом исключительно для интраназальной иммунизации детей. Под нашим наблюдением находилось 362 школьника в возрасте 11-13 лет. Сероконверсии к вирусам А(H1N1) и А(H3N2) наблюдались в 100 % у двукратно интраназально привитых ИГВ цельновирионного типа, у 65,2-69,2 % парентерально привитых «Грипполом». При иммунизации ИГВ индекс эффективности был равен 1,8, «Грипполом» - 1,5 ( $P > 0,05$ ). На основании результатов наших исследований рекомендована новая схема вакцинопрофилактики гриппа у детей (табл. 1).

**Таблица 1**

**Схема вакцинопрофилактики гриппа у детей.**

Возраст детей	Тип вакцины	Способ иммунизации	Кратность прививки	Результаты исследований
От 1 до 3 лет	ЖГВ детский вариант	интраназальный	2	рекомендация для практики
3-6 лет	ИГВ цельновирионного типа	то же	2	то же
	ЖГВ единый препарат для взрослых и детей	то же	1	внедрение в практику
7-14 лет	ИГВ цельновирионного типа	то же	2	подтверждение эффективности,
	ЖГВ единый препарат для взрослых и детей	то же	1	то же

6 мес. – 14 лет	Гриппол	парентеральный	1	то же
--------------------	---------	----------------	---	-------

### **Разработка новых живых гриппозных вакцин**

Технология производства живой гриппозной вакцины не менялась в течение 50 лет. Она не очищается от белков и других веществ аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. Примесные вещества, во-первых, вызывают аллергические реакции у привитых и, во-вторых, блокируют гемагглютинин, подавляя инфекционную активность вакцинных вирусов. Наличие примесных протеиназ, липаз, гликозидаз, РНК-аз снижает в процессе хранения жизнеспособность вирионов, а также их гидрофобность, определяющую основное качество вакцины – иммуногенность. Технология очистки ЖГВ, разработанная А.И. Крашениюком (1994), позволяет удалить от 80 до 99 % аллантоисных белков при сохранении уровня инфекционной активности не менее  $10^{6,25}$  ЭИД<sub>50</sub> в 0,1 мл.

Первые эпидемиологические испытания нового препарата – очищенной живой гриппозной вакцины (ОЖГВ) проводились. Однократная иммунизация моновакцинами ОЖГВ сопровождалась сероконверсиями к вирусам А(Н1N1) и А(Н3N2) у 49,0 – 61,7 % привитых, к вирусу В – лишь у 8,7 %. В дивакцинах компонент А(Н1N1) был существенно угнетен (32,1 – 35,1 % сероконверсий), а в тривакцинах угнетены были как вирус А(Н1N1) – 21,5 % сероконверсий, так и вирус А(Н3N2) – 12,6 %. Частота прироста титров Ig А в носоглоточных смывах (ИФА) при использовании разных вариантов ОЖГВ и стандартной ЖГВ варьировала к вирусам А(Н1N1) от 32,3 до 55,0 %, к А(Н3N2) – от 14,5 до 47,6 %, к вирусу В – 14,3 до 50,0 %. В период эпидемии гриппа смешанной этиологии – В + А(Н3N2) из 614 человек, однократно привитых ОЖГВ, переболели 12,9 %, из 526 человек, получавших плацебо – 20,5 %, ИЭ=1,7 (P<0,05). Минздрав РФ разрешил производство и применение ОЖГВ для взрослых. Для детей пока остается неочищенная ЖГВ.

Развивающиеся куриные эмбрионы являются единственным субстратом для накопления вирусной массы в производстве гриппозных вакцин, как живых, так и инактивированных. Австрийские исследователи (Kistner O. et al., 1998) предложили заменить куриные эмбрионы перевиваемой культурой клеток из почек африканской зеленой мартышки – Vero. Первые клинико-иммунологические испытания живой гриппозной вакцины «Веровак» проведены на добровольцах в специальной клинике НИИ гриппа РАМН. Реагтогенность «Веровак» и русской ЖГВ не превышала допустимых пределов. Удовлетворительной антигенной активностью в «Вероваке» обладал только вирус А(Н3N2), как в виде моновакцины (сероконверсии были у 8 добровольцев из 12 – 67,0 %), так и в составе трехвалентного препарата (50,0 %). Вирусы А(Н1N1) и В были менее иммуногенными, особенно в трехвалентной вакцине (25,0 %).

### **НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ОРЗ**

#### **Экстренная профилактика гриппа и ОРЗ**

Специфическая профилактика ОРЗ ограничена гриппом.

Специфическая, т.е. иммунная профилактика дискретна по целям, поскольку рассчитана на одну определенную инфекцию или на небольшую группу инфекций при поливалентных вакцинах, но универсальна по механизму действия независимо от инфекции. Неспецифическая, т.е. неиммунная профилактика нацелена на создание невосприимчивости макроорганизма одновременно ко многим инфекционным агентам и она многообразна по механизмам действия. Неспецифическую защиту от гриппа и ОРЗ целесообразно разделить на два вида (Шадрин А.С., Карпухин Г.И., 2001): 1) экстренная профилактика (внутри- и внеочаговая) с применением препаратов немедленного действия на возбудителя инфекции, каким обладают противовирусные химиопрепараты, интерфероны, некоторые быстродействующие индукторы интерферона; 2) сезонная профилактика ОРЗ, включая грипп, проводится с использованием в основном иммунотропных препаратов в виде курсов разной продолжительности, воздействующих на макроорганизм, неспецифически стимулирующих защитные функции иммунной системы.

Для экстренной профилактики гриппа в наших наблюдениях использовались новые противовирусные химиопрепараты – ремантадин, полирем, адапромин, дейтифорин и быстродействующие индукторы интерферона - кагоцел и амиксин.

**Ремантадин.** Наблюдения проводились в период эпидемий гриппа в коллективах интернатного типа. В зависимости от эпидемической ситуации ремантадин применяли в течение 14-30 дней ежедневно по 0,05 г в виде таблеток или в виде порошка, который добавляли в третье блюдо (чай, компот, кисель). Ремантадин с пролонгированным действием – полирем применяли в дозе 0,05 г с интервалом 72 часа в течение 18 дней. Аналог ремантадина – адапромин применяли ежедневно в течение 20 дней по 0,1 г в 1983 г. и по 0,05 г в 1985 г. Производное бициклопептана – дейтифорин применяли по 0,05 г в течение 15 дней.

В период наблюдения развились три эпидемии гриппа типа А(Н3N2), одна – типа А(Н1N1) и две – типа В. Наиболее эффективным было применение полирема в период эпидемии типа А(Н3N2) - ИЭ = 4,5 (табл. 2). Эффективность ремантадина в 1980-83 г.г. при гриппе типа А(Н3N2) и А(Н1N1) была стабильной, ИЭ = 2,1 – 2,8.

Таблица 2

**Эпидемиологическая эффективность ремантадина в период эпидемий гриппа  
в коллективах интернатного типа 1980-85 г.г.**

Типы эпидемий, год	Группы наблюдений (препараты)	Число наблюдаемых	Заболело в период курса профилактики		ИЭ
			абс. числа	на 100 чел.	
А (Н3N2) 1980	Ремантадин	786	29	3,7	2,3 <sup>х)</sup>
	Плацебо	1145	97	8,5	
А (Н1N1) 1982	Ремантадин	462	6	1,3	2,8 <sup>х)</sup>
	Плацебо	524	19	3,6	
А (Н3N2) 1983	Ремантадин	194	6	3,1	2,1 <sup>х)</sup>
	Плацебо	213	14	6,6	
А (Н3N2) 1983	Полирем	273	7	2,6	4,5 <sup>х)</sup>
	Плацебо	381	44	11,5	
То же	Адапромин	185	3	1,6	3,2 <sup>х)</sup>
	Плацебо	174	9	5,2	
А (Н3N2) 1985	Ремантадин	432	84	19,4	0,7 <sup>xx)</sup>
	Плацебо	585	79	13,5	
То же	Адапромин	655	65	9,9	1,4 <sup>х)</sup>
	Плацебо	585	79	13,5	
То же	Дейтифорин	241	26	10,8	0,7 <sup>xx)</sup>
	Плацебо	272	21	7,7	
В 1981	Ремантадин	119	16	13,5	1,0
	Плацебо	229	31	13,5	
В 1984	Ремантадин	527	60	11,4	1,2
	Плацебо	769	109	14,2	

<sup>х)</sup> P < 0,05,

<sup>xx)</sup> Ремантадинорезистентные штаммы вируса А (Н3N2)

В 1985 г. ремантадин при гриппе типа А(Н3N2) в наблюдаемом нами коллективе оказался неэффективным. В этом коллективе до начала экстренной профилактики было выделено 8 штаммов вируса А(Н3N2) и все они оказались полностью резистентными к ремантадину. Известно, что штаммы вируса, резистентные к ремантадину, в равной мере устойчивы к другим препаратам адамантанового ряда и к дейтифору.

Вирусы гриппа типа В не чувствительны к ремантадину, использование адамантановых препаратов с целью экстренной профилактики заболеваний в период эпидемий гриппа В нецелесообразно.

Более широким спектром противовирусной активности обладают быстродействующие индукторы интерферона. Мы впервые провели оценку профилактической эффективности новых индукторов интерферона.

**Кагоцел.** Это высокомолекулярный препарат на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и госсипола, выделенного из хлопчатника. Кагоцел является не только активным индуктором интерферона, но и стимулирует Т- и В-клеточный иммунитет. Мы применяли кагоцел в таблетках, содержащих по 0,012 г активного вещества, в период сезонного подъема ОРЗ в виде 4-недельного курса по схеме: 2 дня подряд по 2 таблетки перед обедом, затем перерыв на 5 дней, и снова прием таблеток. Всего на полный курс потребовалось 16 таблеток. Таблетки плацебо принимались по той же схеме. Оба препарата были зашифрованы. В основной группе во время приема препарата заболело гриппоподобными ОРЗ 6 человек из 208 наблюдаемых (2,9 %), в контрольной группе – 7 человек из 123 (5,7 %), ИЭ = 2,0. В течение месяца после курса приема препаратов ИЭ = 3,4 всего за 2 месяца ИЭ = 2,5 ( $P < 0,05$ ). Осложнения у принимавших кагоцел наблюдались в 2 раза реже, чем у принимавших плацебо. При серологическом обследовании больных диагностированы единичные случаи гриппа А и В, адено-, РС- и ПГ-1 вирусных инфекций.

**Амиксин.** Препараты для экстренной профилактики в большинстве случаев необходимо принимать ежедневно в виде курса. Особенно удобны препараты с пролонгированным эффектом, как амиксин. При однократном приеме он запускает механизм интерфероногенеза и поддерживает содержание интерферона в крови в защитных концентрациях в течение 2-3-х недель. Амиксин относится к низкомолекулярным синтетическим соединениям класса флуоренов. С целью экстренной профилактики заболеваний мы применяли амиксин в период эпидемии гриппа по одной таблетке (0,125 г) дважды с интервалом в 7 дней. В качестве плацебо в те же сроки применяли таблетки ретинола. За две недели вспышки гриппа в коллективе из 87 человек, получивших амиксин, никто не заболел. Из 79 принимавших ретинол заболело 8 человек (10,1 %). В последующие 2 недели после курса в основной группе заболело 3 человека (3,42 %), в контрольной заболелых не было. По показателям заболеваемости за 4 недели ИЭ = 3,0 ( $P < 0,05$ ).

#### **Сезонная профилактика гриппа и ОРЗ**

Для сезонной неспецифической профилактики ОРЗ, направленной на стимуляцию защитных сил, иммунной системы макроорганизма в наших наблюдениях применялись препараты из растений (иммунал, содекор, «эликсир янтарный плюс»), из бактерий (нуклеинат натрия) из тимуса животных (тималин), и синтетический индуктор интерферона (циклоферон). В большинстве случаев мы применяли эти препараты в виде самостоятельного профилактического мероприятия, иногда как дополнение к вакцинопрофилактике.

**Имунал** – сок из растения рудбекия (*Echinacea purpurea*, семейства астровых) производится фирмой ЛЕК (Словения). По механизму действия биологически активные вещества сока рудбекии относятся к неспецифическим стимуляторам иммунной системы. Испытание иммунала как профилактического средства мы проводили в период эпидемии гриппа в воинских коллективах, где не проводилась вакцинация. Иммунал выпускается в виде 20-процентного спиртового раствора. В качестве плацебо использовали яблочный сок с добавлением спирта до 20 % концентрации. Препараты применялись в третьем блюде (чай, компот, кисель) из расчета 1,5 мл. на порцию дважды в день (завтрак и ужин) в виде курса общей продолжительностью 4 недели, не считая перерывов. В коллективе № 1 из 212 новобранцев, получавших иммунал, заболело 33 человека (15,6 %), из 176 в контрольной группе – 50 человек (28,4 %), ИЭ = 1,8 ( $P < 0,05$ ). Средняя продолжительность болезни, у принимавших иммунал, составила 7,5 дня, в контроле – 9,5 дня ( $P < 0,05$ ).

Иная ситуация наблюдалась в коллективе № 2. Из 258 курсантов, принимавших иммунал, гриппом и ОРЗ в период наблюдения заболели 23 человека (8,9 %), в контрольной группе – 19 курсантов из 261 (7,3 %). Средняя продолжительность заболевания у получавших иммунал была на 1 день короче, чем у получавших яблочный сок. Различия в результативности одного и того же мероприятия в разных коллективах можно объяснить так: в начальный период адаптации новобранцев к военной службе частота развития ОРЗ была в 4 раза выше, чем у адаптированных курсантов (судя по группам плацебо), и поэтому применение иммуностропного препарата оказалось более эффективным и целесообразным в коллективе новобранцев;

**Содекор** – водно-спиртовой экстракт из 10 растений. Содекор, как комплекс биологически активных веществ, экстрагированных из растений, обладает биостимулирующим, противовоспалительным, отхаркивающим и противовирусным действием.



Оценка профилактической эффективности содекора в отношении гриппа и других ОРЗ проводилась нами в период эпидемии гриппа типа А(Н3N2) и сезонного подъема заболеваемости негриппозными ОРЗ среди курсантов первого курса военного училища, не привитых против гриппа. Содекор в виде жидкости во флаконах был получен из ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга». Плацебо – подкрашенная питьевая вода (чай), по цвету напоминающая содекор, было изготовлено и расфасовано там же. Оба препарата были зашифрованы фирмой-производителем. Препараты применялись в третьем блюде (компот, кисель) из расчета 5 мл на порцию (200 мл) один раз в день в виде курса общей продолжительностью 3 недели. В период курса приема препаратов и в течение 3-х недель после курса в основной группе заболели гриппом и ОРЗ 7 человек из 125 (5,6 %), в контрольной – 9 человек из 50 (18,0 %) – ИЭ = 3,2 (P<0,05).

### **Комбинированное применение гриппозных вакцин и средств неспецифической профилактики гриппа и ОРЗ**

В наших наблюдениях для повышения эффективности профилактики гриппа в коллективах с высоким риском перекрестного инфицирования и высокого риска неблагоприятных последствий заболевания гриппом была использована гриппозная вакцина одновременно со средствами неспецифической защиты. В разных коллективах применяли ремантадин, индуктор интерферона – циклоферон и иммуностропный растительно-минеральный препарат – «Эликсир янтарный плюс».

«Эликсир янтарный плюс» использовали для стимуляции иммунного ответа на прививку у пожилых людей. Наиболее защищенными оказались пожилые люди, привитые ИГВ подкожно в сочетании с «Эликсиром» (ИЭ = 2,9). Меньше эффективность применения ИГВ интраназально + «Эликсир» (ИЭ = 1,6). Профилактического эффекта самого по себе «Эликсира» отдельно от вакцины не отмечено (ИЭ = 1,1).

**Циклоферон** – низкомолекулярный синтетический продукт, индуцирует высокие уровни эндогенного интерферона в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы.

В предэпидемический по гриппу период осенью 1998 г. в коллективе интернатного типа мы провели иммунизацию личного состава (355 человек) стандартной ИГВ подкожно и 79 человек получили плацебо (физиологический раствор). Одновременно с вакцинацией 133 человека получили дважды по 2 таблетки циклоферона. Профилактическая эффективность вакцины без циклоферона была выше (ИЭ=2,3), чем с циклофероном (ИЭ = 1,2). Хотя

### **ВЫВОДЫ**

- Для повышения безвредности и безопасности наиболее массовых ежегодных прививок против гриппа при сохранении их эффективности обоснован переход к неинъекционным методам применения ИГВ. Разработан, испытан и реализован в практике здравоохранения интраназальный способ иммунизации ИГВ взрослых и детей как альтернативный парентеральному. Показана неэффективность перорального применения ИГВ без адьювантов в таблетках с кислотоустойчивым покрытием.
- В сопоставимых условиях при интраназальной иммунизации индекс эффективности ЖГВ был ниже, чем ИГВ, как показано, вследствие гиператтенуации и интерференции живых вакцинных штаммов.
- При недостаточной антигенной нагрузке отечественных ИГВ, что лимитируется степенью очистки и реактогенностью препарата, установлено повышение эффективности прививок путем сочетания и чередования применения ИГВ и ЖГВ, парентерального и интраназального способов иммунизации, воздействующих на разные звенья и механизмы противовирусного иммунитета.
- Определена степень эпидемиологической эффективности перспективных средств экстренной профилактики гриппа: противовирусных химиопрепаратов (ремантадин, полирем, адапромид, дейтифорин), быстродействующих индукторов интерферона (кагоцел, циклоферон), подтверждена эффективность амиксина.
- Выявлены локальные вспышки гриппа, вызванные вирусами гриппа А, полностью или частично резистентными ко всем адамантановым химиопрепаратам.

- Установлена эффективность некоторых иммуностропных препаратов для сезонной профилактики гриппа и ОРЗ: иммунала, содекора, тималина; определены показания и оптимальные схемы их применения.