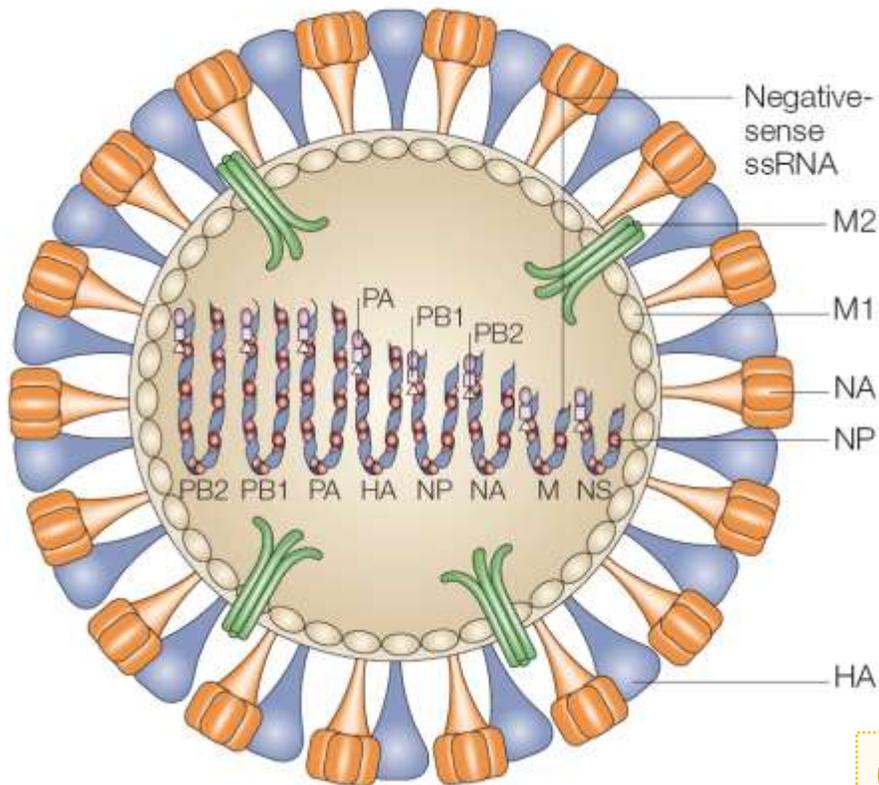
An electron micrograph showing several spherical influenza virus particles. Each particle has a distinct outer envelope with surface spikes and a darker, textured inner core. The particles are scattered across the field of view.

Грипп и ХБП

К.м.н. Шурыгина А.-П.С.

8-9 декабря 2018 г. , Санкт-Петербург

Вирус гриппа



Семейство: *Orthomyxoviridae*

Три основных рода:

- ✓ А - множественные виды
HA (H1-H18); NA (N1-N10)
- ✓ В – человек
В/Yamagata; В/Victoria
- ✓ С - человек, свиньи

Высокая изменчивость!

Антигенный дрейф

Антигенный шифт

Сезонный грипп: \approx 1 млрд. заболевших (20-30% детей)

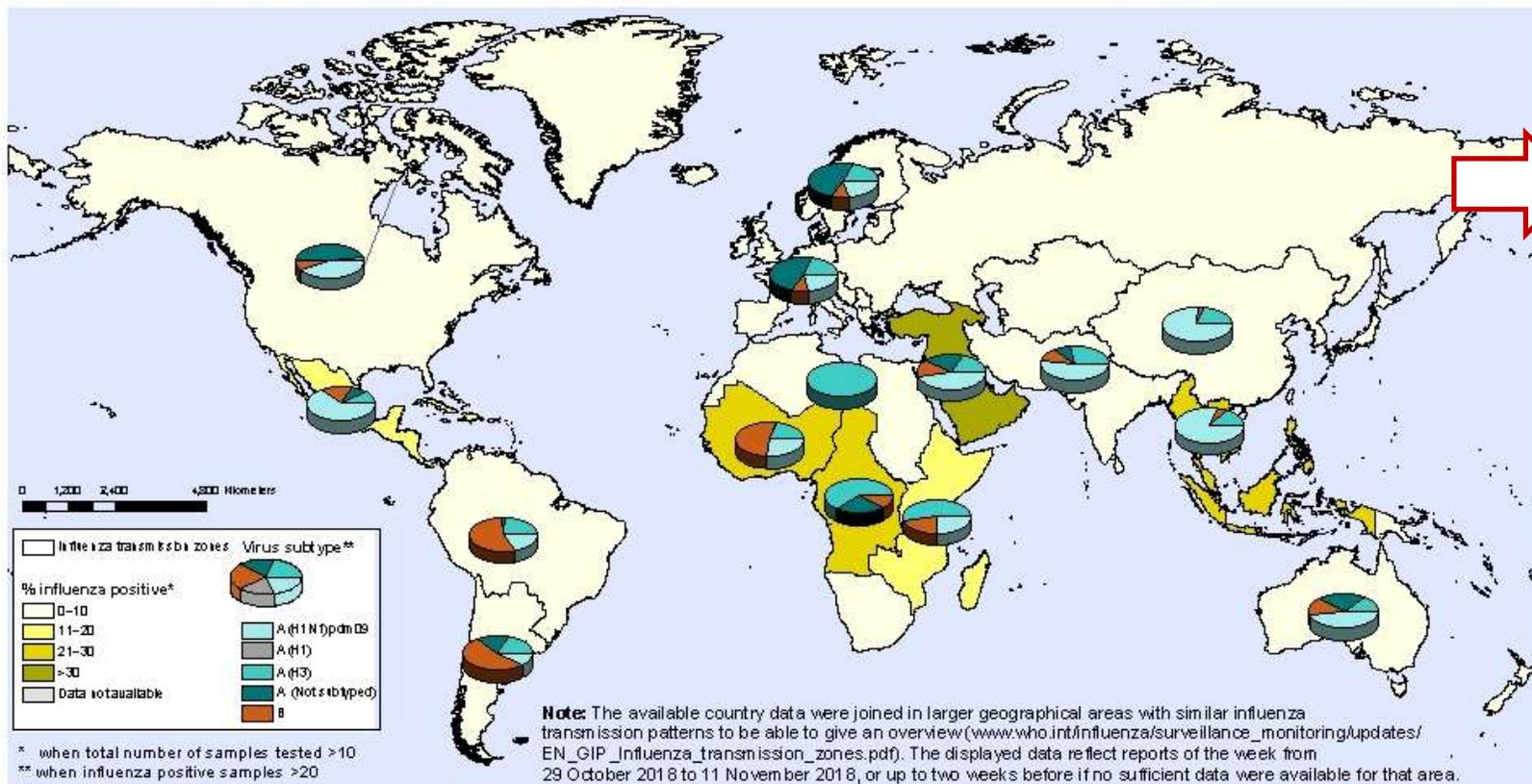
3-5 млн. случаев гриппа тяжелого течения

290 000 – 650 000 смертельных случаев

Эпидемический сезон 2018-2019 год

Percentage of respiratory specimens that tested positive for influenza
By influenza transmission zone

Status as of 23 November 2018



Период наблюдения 26.11.2018 - 02.12.2018



- - Нет данных
- - менее 20%
- - 20 - 49%
- - 50% и более

Note: The available country data were joined in larger geographical areas with similar influenza transmission patterns to be able to give an overview (www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/EN_GIP_Influenza_transmission_zones.pdf). The displayed data reflect reports of the week from 29 October 2018 to 11 November 2018, or up to two weeks before if no sufficient data were available for that area.

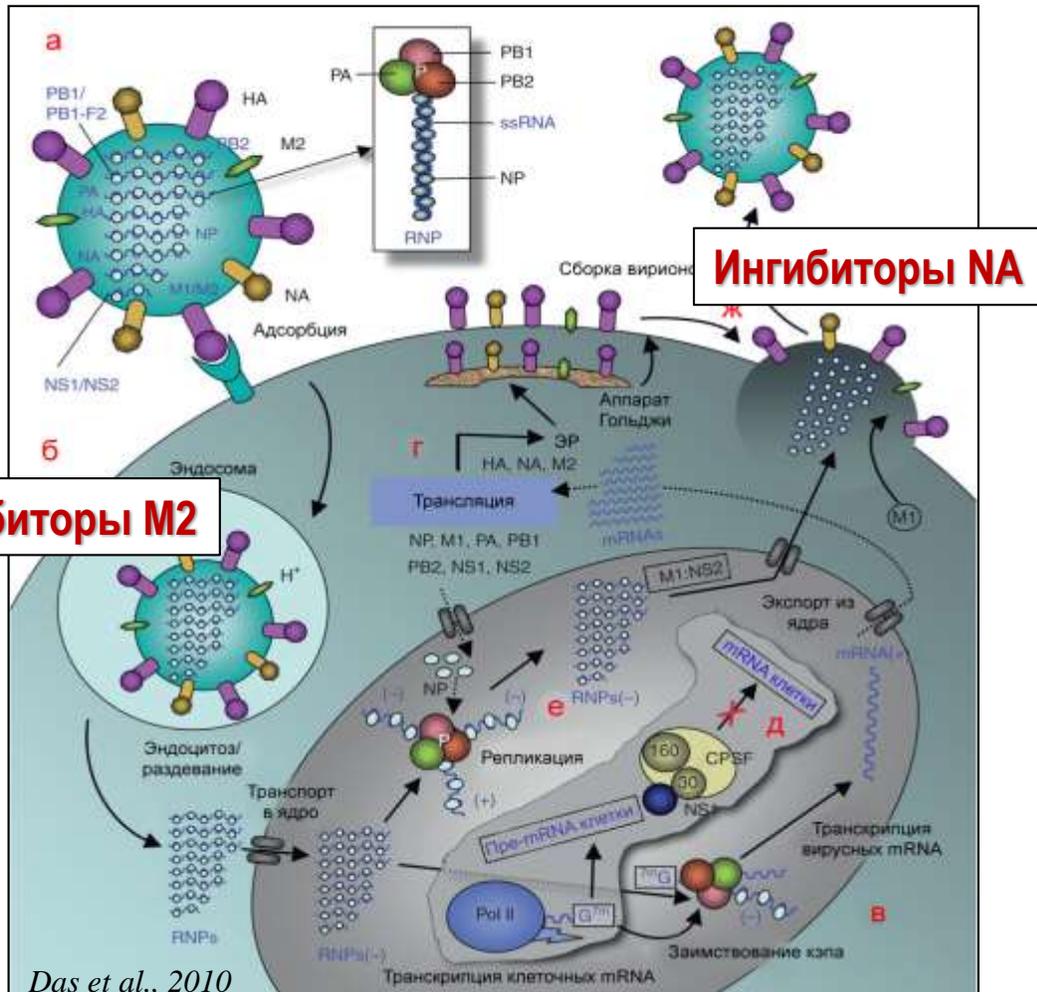
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source:
Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS),
FluNet (www.who.int/flu-net)

 **World Health Organization**
©WHO 2018. All rights reserved.

Цикл репликации вируса гриппа

Точки приложения противовирусных препаратов



а - HA связывается с концевыми остатками сиаловой кислоты на поверхности клетки

б - проникновение вириона в клетку (рецептор-опосредованный эндоцитоз)

в - транскрипция вирусных мРНК

г - трансляция вирусных белков

д - репликация фрагментов вРНК

е - сборка РНП комплекса

ж - сборка вирионов; выход вирусного потомства из клетки

	М2-ингибиторы	Осельтамивир	Занамивир
Пандемический: грипп А (H1N1) 2009 г	Устойчивы	Чувствительны	Чувствительны
Сезонные: грипп А (H1N1) до 2009 г	В основном устойчивы	В основном устойчивы	Чувствительны
Сезонные: грипп А (H3N2)	Устойчивы	Чувствительны	Чувствительны
Грипп В	Устойчивы	Чувствительны	Чувствительны

Терапия гриппа

- Симптоматическая – детоксикация, жаропонижающие
- Патогенетическая (противовирусные препараты)

Ингибиторы нейраминидазы: Осельтамивир, Занамивир.

ASAP! = 36-48 ч от манифестации клинических проявлений гриппа

Популяция	Пандемические и сезонные вирусы гриппа	Вирусы гриппа с известной устойчивостью к осельтамивиру
Неосложненное течение		
Пациенты групп риска	Начало терапии осельтамивир/занамивир ASAP!	Занамивир ASAP!
Тяжелое или прогрессирующее течение		
Все пациенты (в том числе дети и подростки)	Начало терапии осельтамивир ASAP! (занамивир используется только в случае недоступности осельтамивира)	Занамивир ASAP!
Пациенты с выраженной иммуносупрессией	Начало терапии осельтамивир ASAP! Более высокие дозы и длительность терапии.	Занамивир ASAP!

Терапия гриппа при ХБП

Корректировка дозы осельтамивира при ХПБ

Клиренс креатинина	Рекомендуемые дозы при терапии	Рекомендуемые дозы при профилактике
61 - 90 мл/мин	75 мг 2 раза в день	75 мг 1 раз в день
31 - 60 мл/мин	30 мг 2 раза в день	30 мг 1 раз в день
11 - 30 мл/мин	30 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз через день
Пациенты на гемодиализе Клиренс креатинина ≤ 10 мл/мин	30 мг после каждого цикла гемодиализа. Продолжительность лечения не более 5 дней. Начальная доза принимается независимо от гемодиализа.	30 мг после каждого 2 цикла гемодиализа. Начальная доза принимается независимо от гемодиализа.
Пациенты на перитонеальном диализе Клиренс креатинина ≤ 10 мл/мин	30 мг однократно, сразу после проведения процедуры	30 мг 1 раз в неделю, сразу после проведения процедуры

Профилактика гриппа

Наиболее эффективным способом защиты от гриппа и его осложнений является профилактическая вакцинация

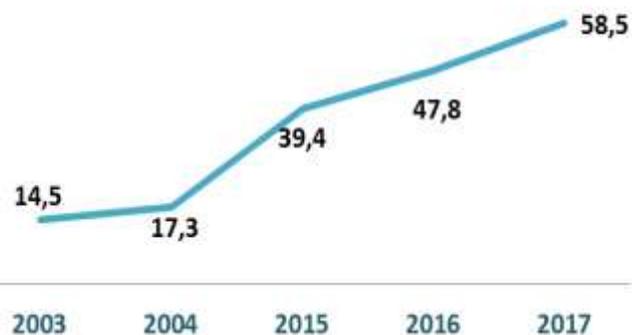
- ✓ ↓ риска заболевания
- ✓ ↓ тяжести течения → ↓ риска и продолжительности госпитализации
- ✓ Важный профилактический инструмент в группах риска →
 - Дети/пожилые люди
 - Беременные
 - Люди с хроническими заболеваниями

Гриппозные вакцины

Тип вакцины		Описание	Примеры вакцин	Основные характеристики
ЖГВ	Живая вакцина	Живой аттенуированный (холодоадаптация) вирус	Ультравак (Микроген, Россия)	Не менее $10^{6,4}$ ЭИД ₅₀ каждого штамма вируса
ИГВ	Сплит-вакцины	Частицы разрушенного вируса, поверхностные и внутренние белки	Ваксигрип (Sanofi, Франция) Ультрикс (Форт, Россия)	15 мкг АГ каждого штамма вируса гриппа и липопротеиды стенки вируса
	Субъединичные вакцины	Содержат высокоочищенные поверхностные антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу)	Инфлювак (Abbott Products, ранее Solvay)	15 мкг АГ каждого вируса
	Субъединичные адъювантные	Содержат антигены вируса гриппа и иммуноадъюванты (Полиоксидоний, Совидон)	Гриппол (Микроген, Россия) Гриппол плюс ГрипполКвадри (ФК «ПЕТРОВАКС ФАРМА») Совигрипп (Микроген, Россия)	по 5 мкг АГ на каждый штамм + адъювант

Гриппозные вакцины в РФ

Закуплено млн. доз вакцины



- ✓ Прививка против гриппа внесена в Национальный календарь профилактических прививок Ф3 РФ от 30 июня 2006 г. № 91-ФЗ «О внесении изменений в ст. 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»
- ✓ СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций»
- ✓ Федеральные клинические рекомендации «Вакцинация беременных против гриппа», февраль, 2015 г.
- ✓ Рекомендации Европейского Центра Контроля и Профилактики болезней (ECDC)



Охват населения вакцинацией (%)



Критерии оценки эффективности вакцин

Иммунологическая эффективность: РТГА в парных сыворотках до и через 1 месяц после вакцинации



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Human Medicines Evaluation Unit

12 March 1997
CPMP/BWP/214/96

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)

NOTE FOR GUIDANCE ON HARMONISATION OF REQUIREMENTS
FOR INFLUENZA VACCINES

- **Фактор сероконверсии** - кратность нарастания СГТ антител после вакцинации по сравнению СГТ до вакцинации;
- **Уровень сероконверсии** - суммарная доля лиц, выраженная в %, с ↑ титра от серонегативного (<1:40) до серопозитивного ($\geq 1:40$) или с 4х-кратным приростом титра АТ после вакцинации, если до вакцинации титр был $\geq 1:40$;
- **Уровень серопротекции** - доля лиц, выраженная в %, с защитным титром АТ $\geq 1:40$ через 21–28 дней после вакцинации.

Параметр	Возраст	
	18-60 лет	Старше 60 лет
Фактор сероконверсии	> 2,5	> 2,0
Уровень сероконверсии	> 40%	> 30%
Уровень серопротекции	> 70%	> 60%

Критерии оценки эффективности вакцин

Профилактическая эффективность: сравнение долей заболевших гриппом в группе привитых и в группе не привитых (контрольная группа)



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Human Medicines Evaluation Unit

12 March 1997
CPMP/BWP/214/96

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)

NOTE FOR GUIDANCE ON HARMONISATION OF REQUIREMENTS
FOR INFLUENZA VACCINES

Индекс эффективности: $K=b/a$,

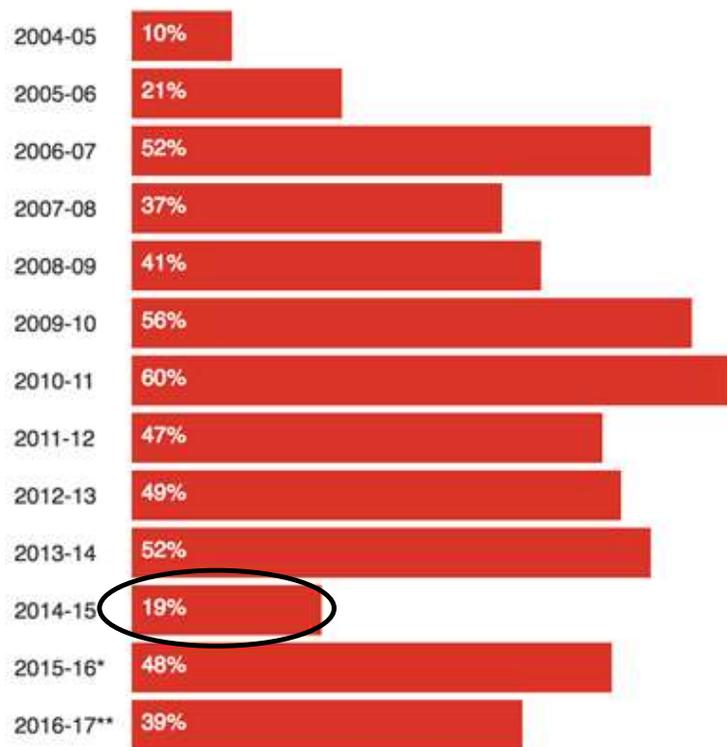
где a – доля заболевших гриппом среди вакцинированных,
 b – доля заболевших гриппом среди не вакцинированных.

Коэффициент эффективности: $E= 100\% \times (b-a)/b$,

где a – доля заболевших гриппом среди вакцинированных,
 b – доля заболевших гриппом среди не вакцинированных.

Эффективность гриппозных вакцин

Может широко варьировать от сезона к сезону:



*Estimate from Nov 2, 2015-April 15, 2016.

**Interim estimate from April 20, 2016-April 9, 2017.

В случае соответствия штаммового состава вакцины циркулирующим вирусам гриппа, эффективность вакцин составляет от 40 до 60%, что ниже, чем для большинства лицензированных вакцин против других инфекций (Atlanta: CDC <https://www.cdc.gov/flu/index.htm>)

В течение сезона 2014-2015 годов в США более 80% циркулирующих вирусов гриппа А (H3N2) антигенно отличались от вакцинного вируса, что привело к снижению эффективности вакцины, которая составляла лишь 13% против компонента вируса гриппа А (H3N2) и сопровождалось значительной заболеваемостью и смертностью среди людей старше 65 лет.

В целом, современные вакцины против сезонного гриппа, как правило, лучше работают против вирусов гриппа А (H1N1) и В и обеспечивают более низкую защиту от вирусов гриппа А (H3N2)

Эффективность гриппозных вакцин

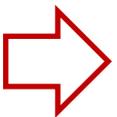
Что влияет?

1. Свойства вирусов гриппа (высокая скорость эволюционирования)



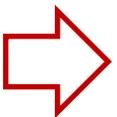
- ❖ Несовпадение вакцинных штаммов и циркулирующих вирусов гриппа
- ❖ Гетерогенность популяции вирусов одного подтипа в течение одного эпидсезона
- ❖ Изменчивость циркулирующих вирусов гриппа в течение одного эпидсезона

2. Характеристики вакцинного препарата



- ❖ Тип вакцины (ЖГВ и различные типы ИГВ; тип адъюванта; трех- и квадριвалентные и пр.)
- ❖ Качество вакцины (мутации в НА в процессе производства на РКЭ, стабильность вакцинных вирусов/антигенов; целостность холодной цепи и др.)

3. Характеристики индивидуума (иммунный ответ)



- ❖ возраст
- ❖ влияние предсуществующего иммунитета у ранее вакцинированных лиц
- ❖ генетические различия в иммунном ответе
- ❖ состояние здоровья, история болезни

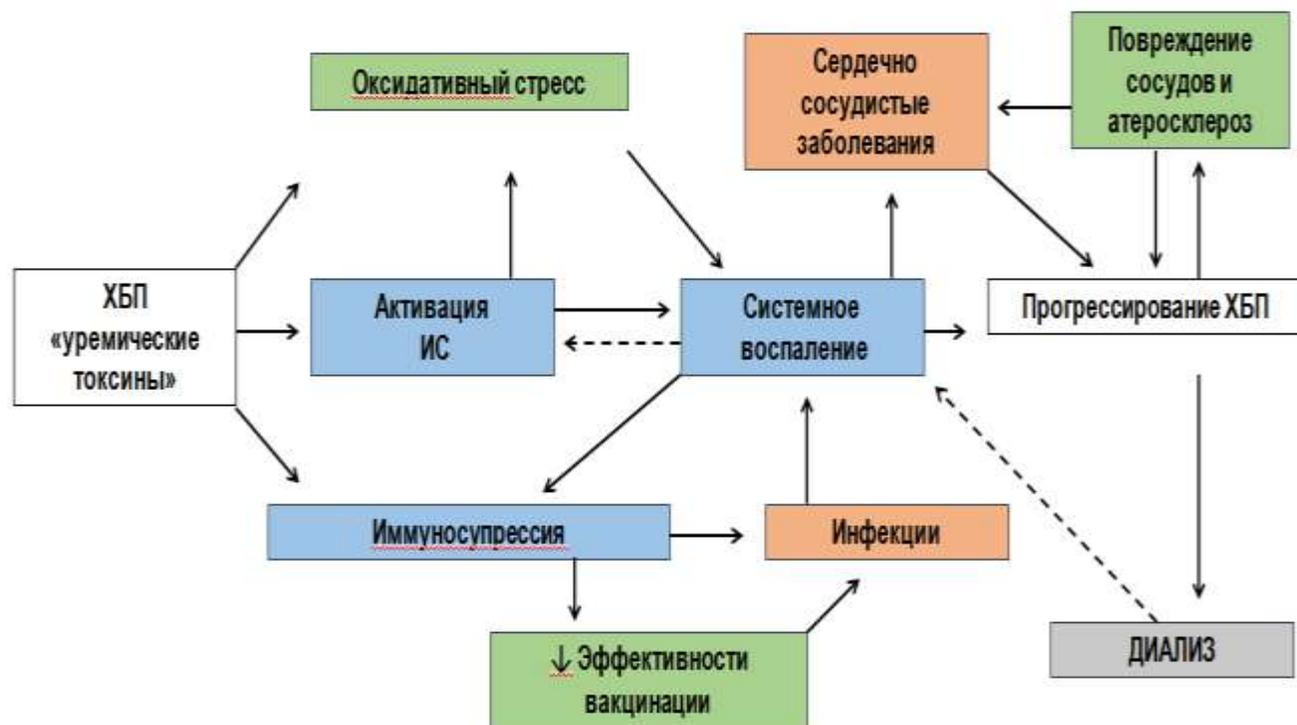
4. Эпидемиологические характеристики



- ❖ Охват вакцинацией (группы риска, возрастные группы)
- ❖ Интенсивность, сроки начала, характер и длительность эпидемии
- ❖ Состояние популяционного иммунитета

Пациенты с ХБП – группа риска

ХБП → ослабление врожденной и адаптивной ИС → ↑ риск инфекционных заболеваний



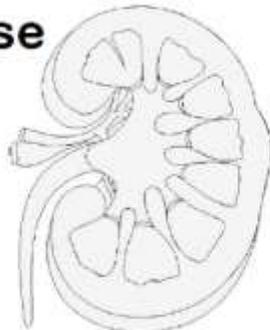
✓ В том числе **легочные инфекции в 10 раз чаще, чем в основной популяции**

✓ ↑ **риск осложненного течения гриппа**

✓ ↓ **эффективности вакцинации**

Профилактика гриппа у больных ХБП

Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease



summarized from
Recommendations of the Advisory Committee on
Immunization Practices (ACIP)



December 2012

Prepared by:
Carolyn Chi, B.S.
Priti Patel, M.D., M.P.H.
Tamara Pilishvili, M.P.H.
Matt Moore, M.D.
Trudy Murphy, M.D.
Ray Strikas, M.D., M.P.H.

Vaccine	Recommended for Dialysis or CKD Patients	Recommended for All Adults	May Use if Otherwise Indicated*	Contraindicated
Anthrax			X	
DTaP/Tdap/Td		X	X	
Hib			X	
Hepatitis A			X	
Hepatitis B	X (see p. 4)			
Human papillomavirus			X	
Influenza (TIV)		X (see p. 6)		
Influenza (LAIV)				X (see p. 6)
Japanese Encephalitis			X	
MMR		X	X	
Meningococcal			X	
Pneumococcal	X (see p. 7)			
Polio (IPV)			X	
Rabies			X	
Rotavirus			X	
Smallpox			X	
Typhoid			X	
Varicella		X	X	
Yellow Fever			X	
Zoster			X	

Профилактика гриппа у больных ХБП



Клинические Практические Рекомендации
KDIGO 2012
по Диагностике и Лечению
Хронической Болезни Почек

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline
for the Evaluation and Management
of Chronic Kidney Disease

Kidney International Supplements
Volume 3 | Issue 1 | January 2013;
doi:10.1038/kisup.2012.48
<http://www.kidney-international.org>
©2013 KDIGO

- 4.6.1: Мы рекомендуем, при отсутствии противопоказаний, предлагать проведение ежегодной вакцинации против гриппа всем взрослым пациентам с ХБП. (1B)
- 4.6.2: Мы рекомендуем при отсутствии противопоказаний проводить вакцинацию поливалентной пневмококковой вакциной всем взрослым пациентам с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (категории СКФ С4-С5) и пациентам с высоким риском пневмококковой инфекции (например, с нефротическим синдромом, сахарным диабетом или получающим иммуносупрессивную терапию). (1B)
- 4.6.3: Мы рекомендуем всем взрослым пациентам с ХБП, прошедшим противопневмококковую вакцинацию, проводить ревакцинацию через 5 лет. (1B)
- 4.6.4: Мы рекомендуем проводить вакцинацию против гепатита В с подтверждением формирования иммунитета соответствующими серологическими исследованиями всем взрослым пациентам с высоким риском прогрессирования ХБП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (категории СКФ С4-С5). (1B) ...

Вакцинопрофилактика гриппа у больных ХБП

Remschmidt et al. BMC Medicine (2014) 12:244
DOI 10.1186/s12916-014-0244-9



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety

Cornelius Remschmidt¹, Ole Wichmann and Thomas Harder

OPEN ACCESS Freely available online



Effectiveness of Influenza Vaccination in Patients with End-Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis: A Population-Based Study

I-Kuan Wang^{1,2,3}, Cheng-Li Lin^{4,5}, Po-Chang Lin⁶, Chih-Chia Liang⁷, Yao-Lung Liu², Chiz-Tzung Chang², Tzung-Hai Yen⁷, Donald E. Morisky⁸, Chiu-Ching Huang^{2*}, Fung-Chang Sung^{4,5*}

MEDICAL
SCIENCE
MONITOR

REVIEW ARTICLES

e-ISSN 1643-3750
© Med Sci Monit. 2013; 19: 1013-1018
DOI: 10.12659/MSM.889671

Received: 2013.08.12
Accepted: 2013.09.12
Published: 2013.11.18

Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis – a review



Данные о безопасности и защитных эффектах вакцинации против гриппа у пациентов с ТПН ограничены и имеют очень низкое качество. Требуются дополнительные исследования. Однако, учитывая высокий уровень опасности гриппа для здоровья данной категории пациентов даже низкий уровень ЭВ можно считать достаточным для рекомендации ежегодной вакцинации против гриппа.



Вакцинация против гриппа у пациентов с ХБП на гемодиализе может снижать риск развития пневмонии/гриппа и других заболеваний, риск и длительность госпитализации (в т.ч. ПИТ), риск смертельного исхода, особенно у пожилых людей



Ежегодная вакцинация против гриппа обязательна для всех пациентов на гемодиализе.

Вакцинопрофилактика гриппа у больных ХБП

Acta Cardiol Sin 2016;32:290–298

Original Article

doi: 10.6515/ACS20150424L

Heart Failure

Influenza Vaccination Reduces Hospitalization for Heart Failure in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study

Yu-Ann Fang,^{1,2} Chang-I Chen,² Ju-Chi Liu^{3,4} and Li-Chin Sung^{3,4}

Medicine®

OBSERVATIONAL STUDY

OPEN

Influenza Vaccination is Associated with Lower Risk of Acute Coronary Syndrome in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease

Chang-I Chen, PhD, Pai-Feng Kao, MD, Mei-Yi Wu, MD, Yu-Ann Fang, MS, James S. Miser, MD, Ju-Chi Liu, MD, PhD, and Li-Chin Sung, MD, PhD

Medicine®

OBSERVATIONAL STUDY

OPEN

Influenza Vaccination Reduces Dementia Risk in Chronic Kidney Disease Patients

A Population-Based Cohort Study

Ju-Chi Liu, MD, PhD, Yi-Ping Hsu, PhD, Pai-Feng Kao, MD, Wen-Rui Hao, MD, Shing-Hwa Liu, PhD, Chao-Feng Lin, MD, Li-Chin Sung, MD, PhD, and Szu-Yuan Wu, MD, MPH



Снижает риск госпитализаций связанных с сердечной недостаточностью у пожилых больных с ХБП



Снижает риск острого коронарного синдрома у пожилых больных с ХБП



Снижает риск развития деменции у больных с ХБП

Исследования эффективности вакцин

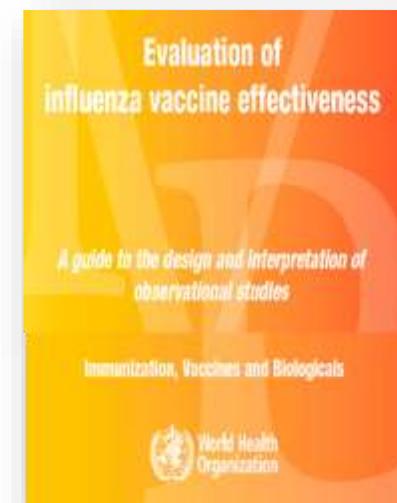
I-MOVE+ **Мониторинг эффективности вакцинации**

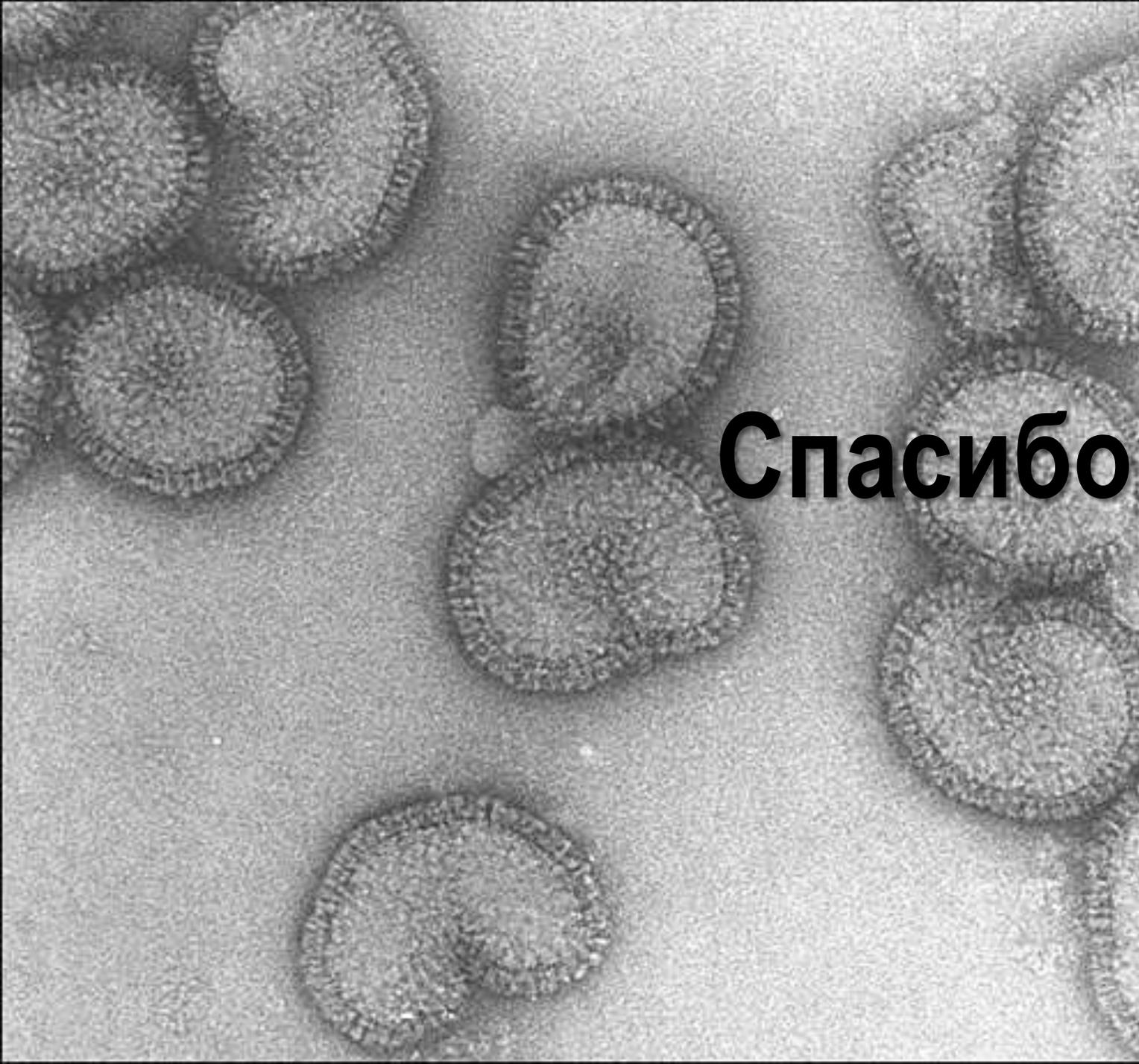


Цель: ежегодная **оценка эффективности вакцинации** против гриппа, включая **ранние оценки** эффективности вакцинации среди целевых групп.

Основная задача - проведение **ежегодных многоцентровых исследований** «случай-контроль» (больные с лабораторно подтвержденным гриппом в сопоставлении с людьми в отрицательной контрольной группе).

- ✓ Изменение средней эффективности вакцинации по отношению к вирусам гриппа А/Н1N1, А/Н3N2 и В от сезона к сезону.
- ✓ Роль длительности и уровня поствакцинального иммунитета.
- ✓ Влияние вакцинации предыдущего сезона.
- ✓ Зависимость эффективности вакцинации от типа и компонентов вакцины.
- ✓ Возможность предоставления надежных результатов оценки ЭВ для составления ВОЗ рекомендаций по штаммовому составу вакцин.





Спасибо за внимание!