



## Адаптационная сущность вакцинации. Вакцина последнего поколения Ультрикс®

**Е.Г. Фокина**, канд. мед. наук, врач-инфекционист,  
Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

OK

### Rp.

*За последние годы написано немало трудов о гриппе, его этиологии, формах, симптомах... Сколько за это время мы узнали новых средств для его лечения! Но наилучшим способом противостоять гриппу (и его осложнениям) была и остается специфическая иммунопрофилактика – вакцинация.*

Впрочем, и в этой области произошли серьезные изменения. Сегодня на смену традиционным вакцинам пришли виросомальные – современный класс препаратов, обеспечивающих длительное сохранение протективных антител. Это вакцины 4-го поколения, имеющие ряд преимуществ по сравнению с предшественниками (цельновирионными, субъединичными и сплит-вакцинами).

Технология создания гриппозной вакцины с добавлением в ее состав мембранного белка вируса гриппа, выделенного с максимальным сохранением его нативности, существенно усиливает ее протективную способность. В то же время виросомы рассматриваются как адьювант, усиливающий формирование иммунной реакции организма.

Одна из вакцин 4-го поколения – отечественная гриппозная вакцина Ультрикс® (ООО «Форт»). Технология ее изготовления обеспечивает презентацию поверхностных антигенов вируса

гриппа в виде виросом, а презентацию внутренних антигенов вируса гриппа – в виде мицелл с максимальным сохранением их антигенной активности. Применение высокоэффективного детергента – бета-октилглюкозида – позволило перевести в растворимое состояние максимальное число поверхностных антигенов вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу), внутренних антигенов (мембранный белок и рибонуклеокапсид), а также большую часть липидов вирусной мембраны. Реализация оригинальной технологии самосборки вирусных антигенов, при которой вирусные липиды образуют в сочетании с поверхностными антигенами псевдовирусные структуры (виросомы), помогло вакцине добиться клинического успеха.

Вакцина Ультрикс® обеспечивает выработку иммунитета против 3 штаммов вируса гриппа, содержащихся в препарате (в составе: по 15 мкг гемагглютинина вирусов гриппа А подтипов H1N1 и H3N2 и 15 мкг гемагглютинина вирусов гриппа В), и против штаммов, сходных с указанными.

Несколько лет вакцина проходила клинические исследования на базах НИИ гриппа (2007, 2008 и 2010 гг.) и Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера (2011 г.).<sup>1</sup> В эти клинико-лабораторные исследования и эпидемиологические наблюдения были включены 1 286 человек (78 детей и 1 208 взрослых, 40 из которых – старше 60 лет). Четырехкратное нарастание титров антител к вирусу гриппа А(H1N1) выявлено у 77% привитых (95% ДИ – 67,8–84,2%), кратность прироста антител составила 7, уровень

<sup>1</sup>Никонов И., Максимова В., Фельдблюм И., Коншина О., Ерофеева М. Отечественный препарат последнего поколения для профилактики гриппа // Врач, №3, 2014, с. 67–72.

серопротекции – 84% (95% ДИ – 75,6–89,9%). К вирусу А(Н3N2) эти показатели составили соответственно 61% (95% ДИ – 51,2–70,0%), 4,0 и 77% (95% ДИ – 67,8–84,2%), к вирусу типа В – 71% (95% ДИ – 67,8–84,2%), 4,7 и 61% (95% ДИ – 51,2–70%).

**D.S.**

Изучение длительности сохранения антигенной активности после однократного введения вакцины показало, что спустя 3 и 6 месяцев показатели иммуногенности сохраняются на достаточно высоком уровне.

Дополнительно проводилось клиническое изучение эффективности и безопасности вакцины Ультрикс® у детей разных возрастных групп (ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа», г. Санкт-Петербург; ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь).<sup>2</sup> В результате было одобрено применение вакцины у детей с 6-летнего возраста.

Это мультицентровое открытое РКИ по оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины Ультрикс® позволило установить, что ее применение приводит к развитию

иммунитета против заболеваний, сходных по симптоматике с гриппом, но вызванных иными возбудителями. А вакцинация против гриппа во время предшествующего эпидемического сезона способна обеспечить частичную защиту и на следующий сезон. Во время исследований общих поствакцинальных реакций, осложнений и изменений лабораторных данных не зарегистрировано (табл. 1).

Рассмотрим эти данные глазами биохимика. Известно, что глюкокортикоиды индуцируют синтез ферментов. Эти факты подтверждают необходимость стимуляции углеводного обмена через процессы глюконеогенеза именно при участии АЛТ, с чем связаны повышение активности данного фермента и инверсия коэффициента де Ритиса с 1,25 на 0,75. До вакцинации уровень АСТ (18,6; 22,3 МЕ/л) физиологически доминирует над уровнем АЛТ (15,7; 17,7 МЕ/л), что понятно, т.к. в здоровом организме процессы катаболизма несколько преобладают над процессами анаболизма/синтеза. Вакцинация сопровождается выбросом в кровь глюкокортикоидов (стрессорной реакцией) и кратковременной перестройкой обменных процессов с инверсией трансаминаз. Преобладание активности АЛТ (36,3; 35,6 МЕ/л) над АСТ (27,2; 27,5МЕ/л) на 7-й день после вакцинации в первую очередь указывает на преобладание ключевых метаболических потоков синтетической

**Таблица 1. Лабораторные данные исследования при однократной вакцинации детей 3–6 лет**

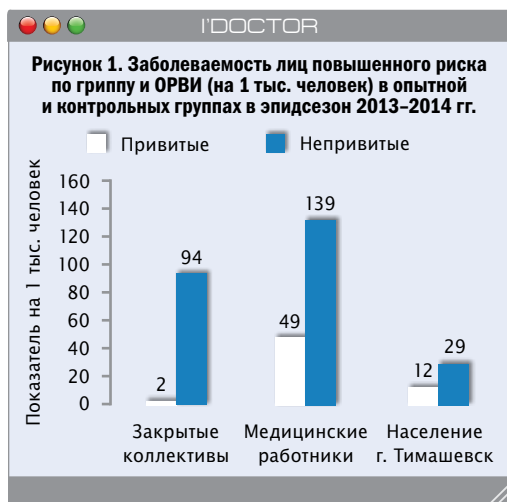
До вакцинации $M \pm m$			7-е сутки $M \pm m$		21-е сутки $M \pm m$	
Эталонные значения	Ультрикс	Препарат сравнения	Ультрикс	Препарат сравнения	Ультрикс	Препарат сравнения
<b>АСТ</b> (30 МЕ/л)	18,6 ± 0,4	22,3 ± 0,3	<b>27,2 ± 0,1</b>	<b>27,5 ± 0,1</b>	22,3 ± 0,6	11,8 ± 0,7
<b>АЛТ</b> (20 МЕ/л)	15,7 ± 0,1	17,7 ± 0,1	<b>36,3 ± 0,1</b>	<b>35,6 ± 0,1</b>	20,9 ± 0,6	16,1 ± 0,2
<b>АСТ/АЛТ</b> коэффициент де Ритиса (0,75–1,25)	1,18	1,26	<b>0,75</b>	<b>0,77</b>	<b>1,07</b>	<b>0,73</b>
<b>ЛДГ</b> (250 МЕ/л)	134,1 ± 1,08	164,0 ± 2,4	<b>178,3 ± 2,7</b>	<b>173,0 ± 0,9</b>	189,6 ± 3,6	170,0 ± 0,2
<b>Щелочная фосфатаза</b> (100 МЕ/л)	144,5 ± 1,8	162,5 ± 1,6	<b>231,4 ± 0,4</b>	<b>229,3 ± 0,2</b>	<b>198,3 ± 3,4</b>	<b>199,5 ± 0,9</b>
<b>Глюкоза</b> (5 ммоль/л)	4,6 ± 0,1	4,7 ± 0,1	<b>5,6 ± 0,1</b>	<b>5,8 ± 0,1</b>	5,2 ± 0,1	5,1 ± 0,1
<b>Мочевина</b> (5 ммоль/л)	4,4 ± 0,1	4,8 ± 0,1	<b>6,5 ± 0,1</b>	<b>6,6 ± 0,1</b>	7,2 ± 0,2	7,8 ± 0,1

<sup>2</sup>Костинов М., Тарасова А. Клиническая безопасность и иммунологическая эффективность отечественной вирусосамальной противогриппозной вакцины Ультрикс®//Врач, №8, 2014, с. 58–61.



(анаболической) направленности и во 2-ю очередь, на интенсификацию углеводного обмена (старт глюкозо-аланинового шунтирования – ГАШ). Активация ГАШ объясняет 23%-ный прирост уровня глюкозы на 7-й день с исходных значений 4,6–4,7 до 5,6–5,7 ммоль/л. Интенсификация метаболических потоков с генеральной анаболической направленностью находится в логическом согласии с увеличением содержания мочевины (индикатора расхода аминокрупп для синтеза нуклеиновых кислот) в сыворотке крови с 4,4 до 6,6 ммоль/л в эти сроки. При этом благоприятный профиль значений фермента АСТ (не выше эталонных значений – 30 МЕ/л) служит биохимическим подтверждением отсутствия клинически значимых лихорадочных реакций в исследуемых группах детей и фактором благополучного течения поствакцинального периода. Высокая активность ЩФ (прирост щелочной фосфатазы со 144,5 до 231 МЕ/л и со 162 до 229 МЕ/л на разных типах вакцин) – еще одно подтверждение интенсификации углеводного обмена (гликолиз протекает при участии АТФ) и повышения общего уровня биоэнергетики макроорганизма (стимуляции наработки резервов АТФ для любых анаболических процессов, включая синтез защитного уровня противогриппозных антител). С другой стороны, исходный уровень ЩФ (200 МЕ/л) у детей в норме выше, чем у взрослых (100 МЕ/л), т.к. процессы роста требуют большей скорости метаболических потоков и большей интенсивности наработки макроэнергетических соединений. Еще одна биохимическая особенность онтогенеза – физиологический уровень глюкозы чуть ниже 5 ммоль/л в детском возрасте. Поэтому повышение глюкозы с исходных значений 4,6–4,7 до 5,6–5,7 ммоль/л на 7-й день вакцинального периода дополнительно подтверждает стрессорно-адаптационный механизм ответа на вакцинацию как: выброс гормонов коры надпочечников → повышение активности ГАШ → прирост активности фермента АЛТ. Следовательно, в процессе вакцинации у детей происходит кратковременная активация метаболических потоков. Преобладание процессов синтеза над процессами катаболизма (инверсия коэффициента де Ритиса) и усиление наработки макроэнергетических соединений направлены на формирование адекватной иммунной защиты и

синтез защитного уровня антител. Данные адаптационные изменения проходят незаметно, без развития грубых метаболических расстройств, клинически выраженных симптомов и располагаются в пределах традиционного коридора колебаний исследуемых биохимических показателей (табл. 1). При этом восстановление физиологических значений коэффициента де Ритиса у детей при вакцинации гриппозной вакциной Ультрикс® происходит несколько раньше (1,07 на 21-е сутки), чем при использовании вакцины сравнения (0,73 на 21-е сутки). Интересны результаты масштабного эпидемиологического наблюдения, в котором приняли участие 2 963 человека, вакцинированные препаратом Ультрикс® (опытная группа), и 2 858 невакцинированных лиц (группа контроля).<sup>3</sup> Исследование проводилось в популяциях, относящихся к группам риска инфицирования (в т.ч. среди медицинских работников) и повышенной заболеваемости гриппом и ОРВИ. Среди медицинских работников, не привитых против гриппа, заболеваемость ОРВИ была в 2,8 раза выше, чем среди их иммунизированных Ультриксом коллег. В закрытых организованных коллективах заболеваемость в контрольной группе в 47 раз (!) превысила заболеваемость ОРВИ среди привитых.



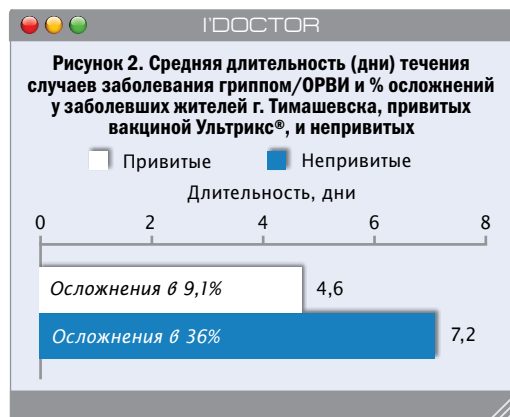
К тому же у лиц, привитых вакциной Ультрикс®, случаи ОРВИ либо имели неосложненное течение, либо регистрировались как единичные и эпизодические (табл. 2).

<sup>3</sup>Отчет о результатах эпидемиологического наблюдения «Изучение эпидемиологической эффективности и безопасности вакцины гриппозной инактивированной расщепленной УЛЬТРИКС®, производства Россия». ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им Г.Н. Габричевского ФС по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, 2014.

**Таблица 2. Средняя длительность заболевания ОРВИ и количество осложненных форм в исследованных группах**

Участники исследования	Длительность заболевания, дни		Осложненные формы, %	
	привитые	непривитые	привитые	непривитые
Коллектив Московского научно-исследовательского онкологического института им. А.П. Герцена	3,5 ± 0,1	6,9 ± 0,6	0	148
Коллектив филиала №5 Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко	5 ± 0,7	6,3 ± 0,5	4	19
Коллектив ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России	4,5 ± 0,4	5,8 ± 0,6	0	27
Закрытые организованные коллективы (Калужская обл.)	3,0 ± 0,01	3,42 ± 0,05	0	0
Жители г. Тимашевска (Краснодарский край)	4,2 ± 0,4	7,0 ± 1,4	91	36

Среди вакцинированных и заболевших ОРВИ жителей г. Тимашевска осложненное течение респираторной инфекции зарегистрировано в 9,1% случаев с длительностью одного случая  $4,6 \pm 0,4$  дня. В контрольной группе число осложнений у заболевших ОРВИ достигло 36% и продолжалось в среднем  $7,2 \pm 1,1$  дня (рис. 2).



Ультрикс® активирует гуморальный и клеточный иммунитет. Именно способность его индуцировать – ключевой фактор повышения профилактической эффективности препарата. Механизм воздействия противогриппозных вакцин на вирусы респираторной группы до конца не ясен. Возможно, что сплит – и целновирионные вакцины против гриппа, содержащие РНК вируса гриппа, способны усиливать выработку интерферонов, обладающих противовирусным эффектом в отношении широкого спектра вирусов. Поэтому повышение уровня интерферона после введения вакцины может предотвратить заболевание, вызванное другим респираторным вирусом. Другой

возможный механизм неспецифической защиты противогриппозной вакцины связан с поликлональной активацией иммунной системы. Известно, что заражение тем или иным респираторным патогеном способно вызывать не только специфический иммунный ответ, но и активировать механизмы иммунологической памяти в отношении других возбудителей, с которыми организм больного встречался ранее. В данном случае введение гриппозной вакцины заставляет иммунную систему пройти «курс молодого бойца» и быть более подготовленной к встрече с другими возбудителями ОРВИ.

**1.** Результаты проведенных исследований показали, что вакцина Ультрикс® – ареактогенный и безопасный препарат. У нее высокая профилактическая эффективность, позволяющая считать ее первой российской вирусомальной вакциной нового поколения, которая по всем показателям соответствует зарубежным аналогам.

**2.** Высокая иммуногенность и способность индуцировать гуморальный и клеточный иммунитет позволяют считать вирусомальные гриппозные вакцины наиболее оптимальными для ежегодной профилактической вакцинации населения против гриппа.

**3.** Вакцина Ультрикс® не только предупреждает развитие гриппа, но и снижает тяжесть клинического течения ОРВИ.

Все изложенное позволяет рекомендовать вакцину Ультрикс® для иммунизации населения против гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок. ☉