

ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 3

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

www.rusvrach.ru

март

2014

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА

И. Никоноров¹, кандидат медицинских наук,
В. Максакова¹, кандидат медицинских наук,
И. Фельдблюм², доктор медицинских наук,
О. Коншина¹,
М. Ерофеева¹, доктор медицинских наук
¹НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург
²ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь
E-mail: nickonorov@influenza.spb.ru

В условиях контролируемых наблюдений детей от 6 до 18 лет и добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет и старше проведена оценка безопасности, переносимости, иммуногенности и длительности сохранения специфического иммунитета новой отечественной расщепленной инактивированной гриппозной виросомальной вакцины Ультрикс.

Ключевые слова: грипп, вакцина, профилактика, Ультрикс.

Грипп продолжает оставаться одной из наиболее агрессивных и высококонтагиозных инфекций, и по-прежнему одним из наиболее социально и экономически эффективных мероприятий является специфическая профилактика гриппа — вакцинопрофилактика [1]. Во многих странах мира ежегодная иммунизация от гриппа стала неотъемлемой частью национальных программ по контролю этой инфекции и борьбе с ней.

Развитие вакцинопрофилактики гриппа в России отличается определенным своеобразием. До конца 1970-х годов монопольное положение в данной области занимала живая гриппозная вакцина, в то время как за рубежом применялись только инактивированные препараты. И если в большинстве зарубежных стран вакцинопрофилактика была ориентирована на индивидуальную защиту людей, относящихся к группам риска, то в нашей стране — на массовость. В 1990-е годы началось и в настоящее время продолжается постепенное сближение взглядов на принципы вакцинопрофилактики гриппа в разных странах. Расширилось представление о группах риска, в том числе и в России, чему особенно способствовали уроки пандемии гриппа 2009—2011 гг.

Профилактическим прививкам от гриппа подлежат лица групп риска: дети, посещающие детские дошкольные учреждения; школьники; лица, часто болеющие острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и страдающие хроническими заболеваниями; медицинские работники; педагоги; лица, которые по роду своей деятельности имеют широкий круг общения с другими людьми; взрослые старше 60 лет [2].

Более чем полувековое использование вакцин против гриппа дает возможность тщательно проанализировать опыт их применения и с каждым годом совершенство-

вать компоненты вакцин для уменьшения и так незначительного риска развития побочных реакций и осложнений. В настоящее время в России, как во всем мире, для профилактики гриппа используют в основном инактивированные гриппозные вакцины. Живые гриппозные вакцины в России с каждым годом применяются все реже; в США — тенденция обратная: с 2003 г. наблюдается постоянный рост частоты их использования [3].

Несмотря на определенные технологические сложности получения вакцин, Россия остается одним из главных в мире производителей практически всего их спектра [4].

Разработка новых эффективных и безопасных вакцин для профилактики гриппа во всех возрастных группах населения России, совершенствование препаратов для вакцинопрофилактики, анализ их применения позволяют расширить список отечественных препаратов для специфической профилактики заболевания, особенно при постоянной угрозе возникновения новых пандемий, и усилить биологическую безопасность страны [5, 6].

Нами в сравнении с коммерческой гриппозной инактивированной расщепленной вакциной Ваксигрип изучена новая отечественная гриппозная инактивированная расщепленная вакцина Ультрикс: определена ее безопасность; выбран уровень антигенной нагрузки, достаточный для формирования защитного титра антител в различных возрастных группах. Все исследования проведены в соответствии с требованиями Руководства по надлежащей клинической практике и при соблюдении протоколов, одобренных Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств и Локальным этическим комитетом НИИ гриппа.

Клинические исследования вакцины гриппозной инактивированной расщепленной виросомальной Ультрикс, разработанной ООО «Форт», проведены на клинической базе НИИ гриппа в 2007, 2008 и 2010 г. и на клинической базе Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера в 2011 г. в соответствии с национальным стандартом [7].

В период с 2007 по 2011 г. в клинко-лабораторные исследования и эпидемиологические наблюдения были включены 1286 человек, в том числе 78 детей и 1208 взрослых, 40 из которых — старше 60 лет.

Критериями невключения в исследование для лиц всех возрастных групп являлись: аллергические реакции на куриный белок или предшествовавшую гриппозную прививку; бронхиальная астма; хронические заболевания легких; хронический ринит; иммунодефицитное состояние (первичное); иммуносупрессия; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострение хронических заболеваний; наличие в анамнезе лейкоза, рака или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С; получение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в последние 3 мес перед началом исследования; предшествующие реакции на введение гриппозных вакцин. Дополнительные крите-

рии невключения в исследование для лиц возрастной группы от 18 до 60 лет – беременность или период лактации, для лиц от 60 лет и старше – слабоумие или терапия от слабоумия.

Изучаемые и применяемые в исследовании вакцинные препараты:

- Ультрикс – вакцина для профилактики гриппа инактивированная расщепленная виросомальная, раствор для однократного внутримышечного введения (рис. 1); производитель – ООО «Форт» (Россия); в исследовании применялись препараты с разным содержанием гемагглютинина (НА) в прививочной дозе (0,5 мл):
 - Ультрикс 35 мкг – содержание НА в препарате – 35 мкг/доза: по 10 мкг НА штаммов вирусов гриппа подтипов А(Н1N1) и А(Н3N2) и 15 мкг НА типа В, форма выпуска – ампулы;
 - Ультрикс 45 мкг – содержание НА в препарате – 45 мкг/доза: по 15 мкг НА штаммов вирусов гриппа подтипов А(Н1N1), А(Н3N2) и типа В, форма выпуска – ампулы;
- Ваксигрип – вакцина для профилактики гриппа инактивированная расщепленная для однократного внутримышечного или подкожного введения; содержание НА в препарате – 45 мкг/доза: по 15 мкг НА штаммов вирусов гриппа подтипов А(Н1N1), А(Н3N2) и типа В, форма выпуска – ампулы; производитель – Санофи Пастер (Франция); рис. 2.

В изучаемые сезоны в состав исследуемых вакцин входили следующие штаммы, рекомендованные ВОЗ: 2006–2007 гг. – А/Новая/Каледония/20/99 (Н1N1); А/Висконсин/67/2005 (Н3N2); В/Малайзия/2506/2004; 2007–2008 гг. – А/Соломоновы острова/3/2006 (Н1N1); А/Висконсин/67/2005 (Н3N2); В/Малайзия/2506/2004; 2010–2011 гг. – А/Калифорния/7/2009 (Н1N1); А/Перт/16/2009 (Н3N2), В/Брисбен/60/2008.

Материалом для анализа послужили специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК) для наблюдения лиц, получавших препараты. В ИРК вносились все данные клинических наблюдений и результаты лабораторных и инструментальных методов исследований, данные о заболеваемости гриппом

и ОРВИ на территориях проведения исследований. Клиническими методами были: осмотр лиц, включенных в исследование, терапевтом, оториноларингологом; оценка и регистрация в ИРК всех клинических симптомов, данных осмотра, а также результатов лабораторных и инструментальных исследований. Лабораторные методы и материалы исследования приведены в табл. 1.

Иммуногенность гриппозных вакцин оценивали по критериям МУ 3.3.2.1758-03 2003 и СРМР ЕМЕА, СРМР/ЕWP/1045/01 [8, 9]. Исследование и оценка проявлений эпидемического процесса на изучаемых территориях проводились по данным еженедельного мониторинга с анализом интенсивности и структуры эпидемического процесса в понедельной динамике.

При анализе результатов определяли средние величины, стандартное отклонение, доверительные интервалы (ДИ). Статистическую достоверность различий оценивали с помощью компьютерной программы GraphPad Prism (версия 5,0) с использованием теста t-распределения Стьюдента для выборок с нормальным распределением или непараметрических критериев Манна–Уитни, Уилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

На 1-м этапе исследования под наблюдением находились 150 клинически здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет (в среднем – $33,30 \pm 0,04$ года). Их рандомизировали в 3 группы по 50 человек в каждой и вакцинировали внутримышечно однократно препаратами Ультрикс с антигенной нагрузкой 35 и 45 мкг НА и препаратом сравнения Ваксигрип с антигенной нагрузкой 45 мкг НА. Отсутствие местных реакций на их введение в течение 7 дней после вакцинации свидетельствовало об ареактогенности изучаемых препаратов. Системные реакции имели слабую степень выраженности. В группе лиц, вакцинированных препаратом Ультрикс 45 мкг, отмечено 12% таких реакций, в группе Ультрикс 35 мкг – 8% и Ваксигрип – 8% ($p > 0,05$). Установлена безопасность применяемых вакцин.

Оценка показателей клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи показала, что у наблюдаемых всех групп до вакцинации и, что наиболее важно, при повторных исследованиях на 7-й и 21-й дни названные показатели оставались

в пределах нормы. То есть стандартные регламентированные гематологические и биохимические тесты не выявили побочного действия вакцин.

Уровень IgE при 1-м обследовании превышал нормальные значения: в группе привитых вакциной Ультрикс 35 мкг – в 28,0% случаев, Ультрикс 45 мкг – в 14,0%, Ваксигрип – в 16,0%. Об отсутствии аллергизирующего воздействия изучаемых вакцин свидетельствовало содержание IgE в сыворотках

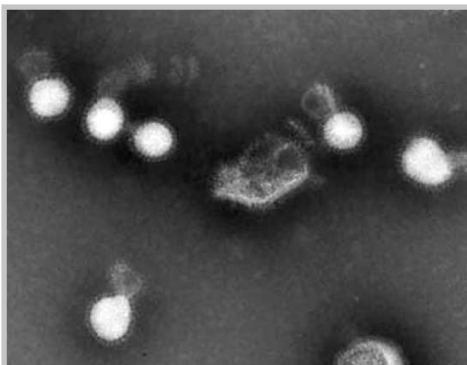


Рис. 1. Электронная микроскопия – вакцина Ультрикс

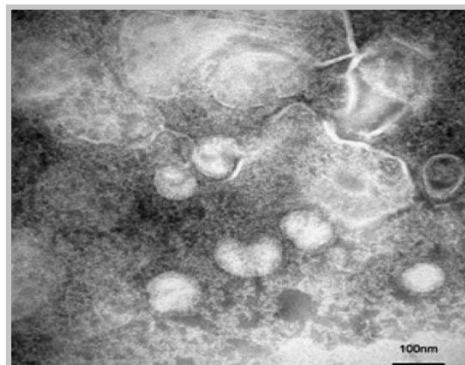


Рис. 2. Электронная микроскопия – вакцина Ваксигрип (канд. биол. наук А.К. Сироткин)

крови в пределах нормальных значений до и после их применения.

Иммуногенную активность вакцин оценивали при анализе парных сывороток крови в РТГА, взятых до иммунизации и через 21 день после нее. Выявлены следующие показатели иммуногенности вакцин у привитых вакциной Ультрикс 35 мкг: 4-кратные сероконверсии к вирусу гриппа А(Н1N1) – 94,0%, кратность прироста антител – 18,1, уровень серопротекции – 94,0%, к вирусу А(Н3N2) – соответственно 86,0%; 8,6 и 90,0%, к вирусу типа В – 90,0%; 10,4 и 78,0%.

У добровольцев, привитых вакциной Ультрикс 45 мкг, уровень сероконверсий к вирусам А(Н1N1), А(Н3N2) и В существенно не отличался от аналогичного показателя у привитых вакциной Ультрикс 35 мкг – соответственно 94,0; 86,0 и 90,0% (рис. 3). Фактор сероконверсии составил соответственно 19,4; 9,4 и 6,9. Уровень серопротекции после вакцинации препаратом Ультрикс 45 мкг к этим вирусам был равен соответственно 86,0; 90,0 и 78,0%. Уровень сероконверсий у привитых препаратом Ваксигрип к вирусам А(Н1N1), А(Н3N2) и В составил соответственно 98,0; 94,0 и 88,0%, уровень серопротекции – 100,0, 94,0 и 86,0%, фактор сероконверсии – 26,7; 9,7 и 14,7 (табл. 2).

Таким образом, препараты Ультрикс 35 мкг и Ультрикс 45 мкг по критериям иммуногенности не уступают препарату сравнения вакцине Ваксигрип, полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным сезонным вакцинам Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (МУ 3.3.2.1758-03), и международным требованиям.

Для дальнейшего исследования авторами вакцинного препарата Ультрикс был выбран вариант с антигенной нагрузкой 45 мкг, аналогичной таковой у препарата сравнения Ваксигрип. Такая доза, как считается, позволяет повысить уровень защиты привитых, хотя имеются данные, что доза антигена до 10 мкг уже обеспечивает уровень защиты у 75% привитых [10].

На 2-м этапе исследования оценивали возможность использования вакцины Ультрикс 45 мкг для специфической профилактики гриппа у пожилых людей (60 лет и старше). Значимость иммунизации пожилых людей сегодня признана во всех странах, где проводится противогриппозная вакцинация, но данные о ее эффективности противоречивы и подлежат дальнейшему изучению [11]. В то же время качественно проведенная вакцинация позволяет существенно сократить бремя

Таблица 1

Лабораторные методы и материалы исследования

| Исследования | Цель исследования | Материал | Используемый метод |
|--|---|------------------------|--|
| Вирусологические | Определение антигенов | Мазки из носовых ходов | ИФ, ПЦР |
| | Выделение вируса | | Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах |
| Серологические | Определение антител | Сыворотка крови | ИФА, РТГА |
| Гематологические | Определение показателей крови | Цельная кровь | Клинический анализ |
| Биохимические | Определение биохимических показателей крови | Сыворотка крови | Биохимический анализ |
| Иммунологические | Оценка уровня IgE | Сыворотка крови | ИФА |
| Органолептические, физико-химические, биохимические, микроскопические | Определение показателей мочи | Моча | Клинический анализ |
| <i>Примечание.</i> ИФ – иммунофлюоресцентный; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ИФА – иммуноферментный анализ; РТГА – реакция торможения гемагглютинации. | | | |

болезни и избежать осложнений у пожилых людей [12]. Общая численность наблюдаемых составила 40 человек, рандомизированных в 2 группы по 20 человек в каждой: 1-я группа вакцинирована препаратом Ультрикс 45 мкг, 2-я – препаратом сравнения Ваксигрип. Средний возраст наблюдаемых – 67,7±3,1 года. По данным предварительного обследования, исходные титры антител к вирусам А(Н1N1), А(Н3N2) и В составили ≤1/20. Оценка реактогенных свойств вакцины выявила отсутствие местных и общих реакций у добровольцев в первые 20 мин после вакцинации. В последующие 7 дней в группе привитых вакциной Ультрикс 45 мкг местные реакции наблюдались в 5 (25%) случаях, а среди добровольцев, привитых вакциной Ваксигрип, – в 3 (15%). Слабые системные реакции отмечены у одинакового числа наблюдаемых – по 3 (15%) человека в каждой группе. Средние показатели общего анализа крови и общего анализа мочи, средние биохимические показатели крови у получивших вакцину Ультрикс 45 мкг и в группе сравнения в разные сроки обследования претерпевали незначительные изменения, оставаясь в пределах

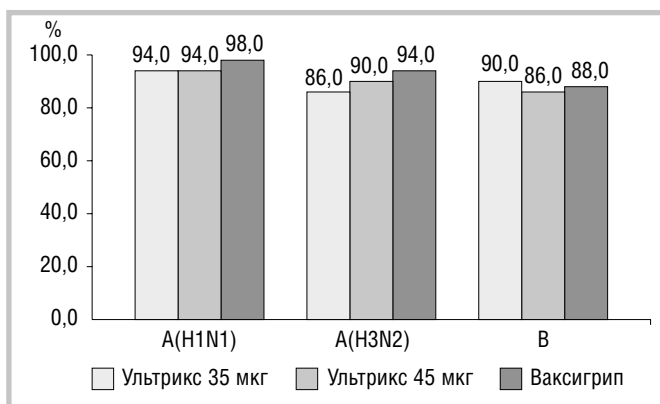


Рис. 3. Уровень сероконверсии вакцин Ультрикс 35 мкг, 45 мкг и Ваксигрип у добровольцев 18–60 лет

Таблица 2

Иммуногенная активность гриппозных вакцин Ультрикс 45 и 35 мкг и вакцины сравнения Ваксигрип

| Антиген | Уровень сероконверсии; абс./% (95% ДИ) | СГТ антител | | Фактор сероконверсии (1-2-я сыворотки; 95% ДИ) | Уровень серопротекции; % (95% ДИ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------------------|--|-----------------------------------|
| | | 1-й день (95% ДИ) | 21-й день (95% ДИ) | | |
| <i>Ультрикс 35 мкг; n=50</i> | | | | | |
| А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) | 47/94,0 (83,5–98,7) | 18,7 (14,9–23,4) | 338,2* (227,3–503,5) | 18,1 (12,6–26,1) | 94,0 (83,5–98,7) |
| А/Висконсин/67/2005 (H3N2) | 43/86,0 (73,3–94,9) | 11,5 (9,6–13,8) | 98,7* (70,9–137,4) | 8,6 (6,2–11,9) | 90,0 (78,2–96,7) |
| В/Малайзия/2506/2004 | 45/90,0 (78,2–96,7) | 7,7 (6,7–8,8) | 80,0* (55,9–114,5) | 10,4 (7,3–14,9) | 78,0 (64,0–88,5) |
| <i>Ультрикс 45 мкг; n=50</i> | | | | | |
| А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) | 47/94,0 (83,5–98,7) | 11,3 (9,2–13,9) | 220,1* (147,8–327,8) | 19,4 (13,6–27,7) | 86,0 (73,3–94,2) |
| А/Висконсин/67/2005 (H3N2) | 45/90,0 (78,2–96,7) | 15,8 (12,7–19,7) | 149,3* (106,2–209,9) | 9,4 (6,9–12,9) | 90,0 (78,2–96,7) |
| В/Малайзия/2506/2004 | 43/86,0 (73,3–94,2) | 8,2 (7,2–9,5) | 56,6* (42,2–75,8) | 6,9 (5,4–8,8) | 78,0 (64,0–88,5) |
| <i>Ваксигрип; n=50</i> | | | | | |
| А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) | 49/98,0 (89,4–99,9) | 13,7 (10,9–17,4) | 367,6* (264,8–510,4) | 26,7 (19,4–30,2) | 100,0 |
| А/Висконсин/67/2005 (H3N2) | 47/94,0 (83,5–98,7) | 13,9 (10,9–17,8) | 135,5* (104,5–175,7) | 9,7 (7,0–13,5) | 94,0 (83,5–98,7) |
| В/Малайзия/2506/2004 | 44/88,0 (75,7–95,5) | 8,2 (7,1–9,6) | 121,2* (80,2–183,4) | 14,7 (10,1–21,4) | 86,0 (73,3–94,2) |

Примечание. n – число добровольцев; * – p<0,05 – различия с исходными данными достоверны; СГТ – средний геометрический титр.

нормы. Уровень общего IgE у наблюдаемых обеих групп до вакцинации и на 7-й день после нее оставался в пределах нормы, что подтверждало отсутствие аллергизирующего воздействия изучаемых вакцин.

При оценке иммуногенной активности у привитых вакциной Ультрикс 45 мкг 4-кратные сероконверсии к вирусу гриппа А(H1N1) выявлены в 80,0% случаев, кратность прироста антител составила 9,5, уровень серопротекции – 70,0%; 4-кратные сероконверсии к вирусу А(H3N2) выявлены в 85,0% случаев, кратность прироста антител – 12,1, уровень серопротекции – 90,0%, к вирусу типа В – соответственно 65,0%; 28,3 и 50,0%. У привитых вакциной Ваксигрип выявлены высокие показатели иммуногенной активности, однако они существенно не отличались от показателей иммуногенности вакцины Ультрикс 45 мкг. Уровень сероконверсий к вирусам А(H1N1), А(H3N2) и В составил соответственно 95,0%; 90,0 и 80,0%, уровень серопротекции – 95,0%; 90,0 и 80,0%, фактор сероконверсии – 21,9, 12,6 и 7,5.

Таким образом, иммуногенность вакцины Ультрикс с антигенной нагрузкой 45 мкг НА у лиц старше 60 лет соответствует международным критериям по 2 показателям – фактору сероконверсии и уровню сероконверсии, а уровень серопротекции по отношению к вирусу гриппа В находится на пороге рекомендуемого. Следует отметить, что вакцины с избыточным содержанием НА, например 180 мкг (60 мкг каждого антигена), у лиц старше 65 лет не имеют преимуществ перед вакцинами со стандартным содержанием НА, что доказано при использовании инактивированной вакцины Fluzone high-dose [13].

На 3-м этапе исследования изучали безопасность и иммуногенность препарата Ультрикс 45 мкг у детей от 12 до 18 лет с последующим снижением возраста до 6

лет. Поскольку дети наименее защищены от дрейфовых вариантов вируса гриппа в рамках одних и тех же серотипов, они относятся к группе двойного риска: у них (как эпидемиологически активного контингента) повышен риск инфицирования и часто возникают неблагоприятные последствия гриппа из-за незрелости иммунной системы. Создание новых гриппозных вакцин позволяет: расширить возможности специфической защиты детей; снизить уровень их заболеваемости гриппом и как следствие – частоту осложнений, при которых требуется применение антибиотиков; уменьшить смертность [14].

В 1-м исследовании приняли участие 36 здоровых детей в возрасте от 12 до 18 лет, рандомизированных в 2 группы. Вакцину Ультрикс 45 мкг получили 20 детей (средний возраст – 15,9±1,2 года), вакцину Ваксигрип – 16 детей (средний возраст – 15,7±1,1 года). Через 20 мин после вакцинации местных и общих реакций не зарегистрировано ни у одного из наблюдаемых в обеих группах, отмечена хорошая переносимость вакцин, что подтвердило их ареактогенность. Исследование выявило достаточную иммуногенную активность препарата Ультрикс 45 мкг: уровень сероконверсии 70% к вирусу гриппа А(H1N1), 50% – к вирусу гриппа А(H3N2) и 70% – к вирусу гриппа В; уровень серопротекции 90% к вирусу гриппа А(H1N1), 80% – к вирусу гриппа А(H3N2) и 85% – к вирусу гриппа В; кратность прироста титров антител составила соответственно 6,5; 2,7 и 4,0, что сопоставимо с показателями иммуногенности препарата сравнения Ваксигрип к вирусам гриппа серотипов А(H1N1), А(H3N2) и типа В.

Безопасность вакцин подтверждена показателями общего и биохимического анализов крови, остающихся на всех этапах исследования в пределах нормы. В ана-

лизах мочи отмечены незначительные отклонения от нормальных величин: в исходных пробах у 4 (20,0%) детей в группе препарата Ультрикс 45 мкг и у 4 (25,5%) – в группе привитых вакциной Ваксигрип, а через 21 день после вакцинации – соответственно у 20,0 и 37,5%. У остальных детей показатели общего анализа мочи были в пределах нормы на всех этапах исследования. Нормальный исходный уровень IgE имели только 5 (25,0%) человек в группе привитых препаратом Ультрикс 45 мкг и столько же – в группе привитых вакциной Ваксигрип (31,25%). При этом у 45,0% детей в группе привитых вакциной Ультрикс 45 мкг и у 62,5% в группе вакцины Ваксигрип показатели IgE до вакцинации были ниже нормальных величин, а соответственно у 30,0 и 6,25% изначально значительно превышали нормальные величины. Важно отметить, что после вакцинации показатели IgE оставались на уровне первоначальных значений, т.е. вакцина не оказывает аллергизирующего действия.

В следующее исследование – 2010–2011 гг. – были включены 42 здоровых ребенка в возрасте от 6 до 12 лет. Методом случайно-выборочного распределения дети были сгруппированы так: 21 ребенок вакцинирован препаратом Ультрикс 45 мкг (средний возраст – $8,3 \pm 0,5$ года) и 21 – препаратом Ваксигрип (средний возраст – $7,9 \pm 0,6$ года); длительность наблюдения составила 21 день. Показатели общего и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи находились в пределах нормы. Исходные высокие показатели общего IgE отмечены до вакцинации в основной группе у 55% детей, в группе сравнения – у 60%. В поствакцинальный период произошло достоверное снижение среднего уровня общего IgE в 1,8 раза после иммунизации вакциной Ультрикс 45 мкг и в 1,4 раза – после иммунизации вакциной Ваксигрип ($p < 0,05$), что подтверждает отсутствие аллергизирующего действия примененных препаратов.

В ходе изучения безопасности гриппозных вакцин Ультрикс и Ваксигрип обращало на себя внимание исходное повышение уровня IgE в сравнении с нормой как в группе практически здоровых взрослых добровольцев 18–60 лет, так и в группах детей в возрасте от 6 до 18 лет. Все находившиеся под наблюдением добровольцы не имели в анамнезе клинически выраженных аллергических проявлений, однако изначально уровень IgE был повышен в возрастной группе от 18 до 60 лет в 14,0–28,0% случаев. В старшей возрастной группе средние значения IgE до вакцинации находились в пределах нормальных величин. В группе детей от 12 до 18 лет нормальные значения IgE до вакцинации определены у 25,0–31,3% обследованных и после вакцинации уровень IgE остался первоначальным. У 55–60% детей младшей возрастной группы – от 6 до 12 лет – был исходно высокий уровень IgE. После вакцинации произошло статистически значимое снижение уровня IgE в 1,4–1,8 раза. Повышенное содержание общего IgE у практически здоровых людей, вероятно, связано с воздействием неблагоприятных экологических

факторов, которые способствуют развитию нарушений иммунологической реактивности организма [15].

Нами в ходе исследований отмечено, что применение препаратов Ультрикс и Ваксигрип сопровождалось снижением продукции общего IgE у лиц не только с нормальными его показателями, но и с латентной сенсibilизацией. Это подтверждается и данными научной литературы – как живые, так и инактивированные вакцины практически не стимулируют стойкого повышения уровня IgE и продукцию специфических IgE-антител [16, 17].

Анализ иммуногенной активности вакцины Ультрикс 45 мкг выявил уровень сероконверсии 61,9% к вирусу гриппа А(H1N1), 81% – к вирусу гриппа А(H3N2) и 42,9% – к вирусу гриппа В, уровень серопротекции – соответственно 95,2; 90,5 и 42,9%, а кратность прироста титров антител – соответственно 4,0; 5,3 и 2,5. В группе привитых препаратом Ваксигрип уровень сероконверсии к вирусу гриппа А(H1N1) составил 71,4%, к вирусу гриппа А(H3N2) – 47,6% и к вирусу гриппа В – 42,9%, уровень серопротекции – соответственно 95,2; 90 и 40%, кратность прироста антител – 6,3; 2,7 и 2,6.

В ходе работы проведена оценка безопасности, реактогенности, иммуногенности и длительности сохранения гуморального иммунитета вакцины Ультрикс в полевых условиях, когда в Санкт-Петербурге в эпидемический по гриппу сезон 2007–2008 гг. имело место незначительное повышение заболеваемости с середины января 2008 г.; оно продолжалось до конца апреля 2008 г. в основном среди детей дошкольного и школьного возраста; у лиц старше 15 лет повышение заболеваемости было незначительным. В исследование были включены 1018 человек, подписавших информированное согласие на вакцинацию; из них женщин было 350 (34,4%), мужчин – 668 (65,6%); средний возраст включенных в исследование – $30,96 \pm 0,12$ года. Вакцинация не сопровождалась необычными поствакцинальными реакциями, а отмеченные общие и местные реакции не вызывали ухудшения самочувствия и потери работоспособности и относились к реакциям слабой степени выраженности. Местных и общих реакций сильной степени выраженности не зарегистрировано. Уровень IgE в сыворотках крови добровольцев незначительно изменялся в сторону повышения или снижения, но оставался в пределах нормы.

У 100 добровольцев проведен анализ иммуногенной активности вакцины Ультрикс 45 мкг. 4-кратное нарастание титров антител к вирусу гриппа А(H1N1) выявлено у 77,0% привитых (95% ДИ – 67,8–84,2%), кратность прироста антител составила 7,0, уровень серопротекции – 84,0% (95% ДИ – 75,6–89,9%). К вирусу А(H3N2) эти показатели составили соответственно 61,0% (95% ДИ – 51,2–70,0%), 4,0 и 77,0% (95% ДИ – 67,8–84,2%), к вирусу типа В – 71,0% (95% ДИ – 67,8–84,2%), 4,7 и 61,0% (95% ДИ – 51,2–70,0%). Изучение длительности сохранения антигенной активности применяемой вакцины показало, что спустя 3 и 6 мес после однократной вакцинации вакциной Ультрикс 45 мкг показатели иммуногенности сохраняются на достаточно высоком уровне. Доля лиц с 4-крат-

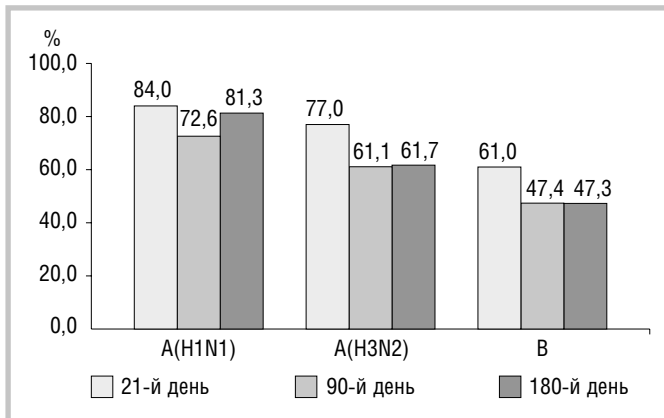


Рис. 4. Длительность сохранения иммуногенной активности вакцины Ультрикс по результатам исследования уровня серопротекции

ным нарастанием титров антител через 6 мес к вирусу A(H1N1) составила 68,1 против 77,0%, к вирусу A(H3N2) – 51,6 против 61,0%, а к вирусу B – 62,6 против 71,0%. Кратность прироста титров антител также снизилась незначительно: к вирусу A(H1N1) с 7,0 до 6,1, к вирусу A(H3N2) – с 4,0 до 3,1 и к вирусу типа B – с 4,6 до 3,6. Доля лиц с защитными титрами антител составила соответственно 81,3; 61,5 и 47,3% вместо 84,0; 77,0 и 61,0% (рис. 4).

В ходе проведенной работы установлена хорошая переносимость и безопасность применения вакцины Ультрикс 35 мкг у добровольцев 18–60 лет и вакцины Ультрикс 45 мкг – во всех возрастных группах (от 6 до 60 лет и старше); не выявлено ни одного случая нежелательных явлений, связанных с вакцинацией. Установлена безопасность применения вакцины Ультрикс 45 мкг в возрастных группах от 6 до 18 лет: у добровольцев после вакцинации по результатам клинико-лабораторных исследований не выявлено патологических изменений биохимических и клинических показателей крови. Применение вакцины Ультрикс 35 мкг у добровольцев 18–60 лет и Ультрикс 45 мкг во всех возрастных группах от 6 до 60 лет и старше не сопровождалось повышением продукции общего IgE; отмечено ее снижение у лиц с латентной сенсибилизацией, что свидетельствует об отсутствии алергизирующего действия вакцин.

Иммуногенная активность изучаемой виросомальной вакцины Ультрикс 45 мкг соответствует отечественным и международным требованиям; доказано сохранение у привитых специфического иммунитета через 6 мес после вакцинации. Вакцина Ультрикс как лекарственное средство зарегистрирована 11.03.08, №ЛСР-001419/08.

Литература

- Nicholl K., Treanor J. Vaccines for seasonal and pandemic influenza // *J. Infect. Dis.* – 2006; 194: 111–8.
- Лыткина И.Н., Запольских А.М., Филатов Н.Н. Вакцинопрофилактика гриппа – осознанная необходимость // *Вакцинация.* – 2011; 2: 31–5.

- Feldman S. MedImmune influenza update: 2011 national influenza vaccine summit. http://www.preventinfluenza.org/NIVS_2011/ad-feldman.pdf (access. Sept. 21, 2011).

- Чебыкина А.В., Костинов М.П., Магаршак О.О. Оценка безопасности и эффективности вакцинации против гриппа // *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика.* – 2010; 3: 7–12.

- Киселев О.И., Скрябин К.Г., Равин Н.В. Универсальная вакцина против гриппа. Патент РФ №2358981. – 2009; с. 2.

- Gostin L. Medical countermeasures for pandemic influenza: Ethics and the law // *JAMA.* – 2006; 295: 554–6.

- Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». М., 2005

- МУ 3.3.2.1758-03 Методы определения качества иммунобиологических препаратов для профилактики гриппа (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28.09.2003).

- Concept Paper on the Revision of the CPMP/BWP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96)./London, 31 May, 2001/CPMP/EWP/1045/01

- Palache A., Beyer W., Luchters G. et al. Influenza vaccines: the effect of vaccine dose on antibody response in primed populations during the ongoing interpandemic period. A review of the literature // *Vaccine.* – 1993; 11 (9): 892–908.

- Lang P., Mendes A., Socquet J. et al. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence // *Clin. Interv. Aging.* – 2012; 7: 55–64.

- Baguelin M., Jit M., Miller E. et al. Health and economic impact of the seasonal influenza vaccination programme in England // *Vaccine.* – 2012; 30 (23): 3459–62.

- CDC. Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2010; 59 (№RR-8).

- Negri E., Colombo C., Giordano L. et al. Influenza vaccine in healthy children; a meta-analysis // *Vaccine.* – 2005; 23: 2851.

- Каряева С.К. Особенности иммунного статуса и вакцинопрофилактики гриппа у детей, проживающих в условиях крупного промышленного города. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.

- Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Применение вакцины Инфлювак для профилактики гриппа у детей с аллергическими заболеваниями // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* – 2000; 6: 53.

- Kling S. Viral vaccination and allergy // *Curr. Allergy Clin. Immunol.* – 2009; 22 (4): 173–7.

NOVEL DRUG FOR INFLUENZA VACCINATION

I. Nikonorov¹, Candidate of Medical Sciences; **V. Maksakova¹**, Candidate of Medical Sciences; **I. Feldblyum²**, MD; **O. Konshina¹**; **M. Erofeeva¹**, MD

¹Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

²Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy

The safety, tolerability, immunogenicity, and duration of preserved specific immunity of the new Russian influenza split virosome-formulated inactivated vaccine Ultrix were evaluated during controlled observations of children aged 6 to 12 years and volunteers aged 18 to 60 years or older.

Key words: influenza, vaccine, prevention, Ultrix.

Ультрикс®

ФОРТ

Российская вакцина для профилактики гриппа последнего поколения



Технология

Российское производство полного цикла с соблюдением требований и норм GMP (надлежащей производственной практики)

Состав

Соответствует рекомендациям ВОЗ - содержит по 15 мкг гемагглютинина каждого штамма вируса гриппа (А/Н1N1, А/Н3N2, В)

Результат

Доказана эпидемиологическая эффективность и безопасность в результате масштабных клинических исследований с участием свыше 10 тысяч добровольцев*

Применение

Вакцина одобрена для иммунизации детей с 6 лет и далее без ограничения по возрасту

* Зверков И.В., Ерофеева М.К., Максакова В.Л. и др. Разработка и внедрение в практику здравоохранения РФ новой отечественной расщепленной вирусомальной вакцины против гриппа // Лечащий врач. 2008. № 9.

www.fort-bt.ru

127254, Москва, ул. Добролюбова,
д. 3, стр. 1, оф. 103

тел.: 495 604 4856
факс: 495 604 4857

390000, Рязань,
ул. Новослободская, д. 20а

тел.: 4912 701 500
факс: 4912 701 501

ФОРТ