

## Литература

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / М., 2002; 208 с.
2. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиат. – 1985; 9: 1281–91.
3. Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z et al. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994 // Stroke. – 2000; 31: 1588–6011.
4. Парфенов В.А. Лечение инсульта // Рус. мед. журн. – 2000; 8 (10): 5–10.
5. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / СПб, М., 1999; 336 с.
6. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / СПб: Нева, 2002; 313 с.
7. Кушнаренко Н.Н. Патогенетическое значение изменений процессов перекисного окисления липидов и вариабельности артериального давления у больных гипертонической болезнью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2002; 21 с.
8. Стулин И.Д., Жаданова О.А., Евдокимова А.Г. Особенности течения инфаркта полушарий мозга у больных с транзиторными ишемическими атаками / М., 2001.
9. Alexandrov A., Demchuk A., Wein T. et al. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia // Stroke. – 1999; 30: 1604–9.
10. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / М., 2000; 409 с.
11. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / М., 1997; 228 с.
12. Ерин А.Н., Гуляева Н.В., Никушкин Е.В. Свободнорадикальные механизмы в церебральной патологии // Бюл. совр. биол. и мед. – 1994; 118 (10): 343–8.
13. Алабовский В., Хамбуров В., Винокуров А. Ослабление реперфузионного повреждения с помощью системы Na/Ca обмена // Нейрохимия. – 1996; 13 (4): 320–7.
14. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.Б., Белоусов Ю.Б., Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях // Качественная клин. практика. – 2002; 1: 53–7.
15. Скоричев В.Б., Конь И.Я. Биологическая роль жирорастворимых витаминов // Итоги науки и техники. – 1989; 37: 225.
16. Щербакова Е.Г. Ультразвуковое двойное сканирование в диагностике окклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989; 22 с.
17. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / М. Знание-М, 2000; 226 с.
18. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиат. – 1985; 9: 1281–91.
19. Шмырев В.И., Миронов Н.В. Медикаментозное лечение и реабилитация больных с острыми нарушениями мозгового кровоснабжения // Клин. вестн. – 1997; 4: 42–5.
20. Gladstone D., Black S., Hakim A. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions // Stroke. – 2002; 33: 2123–36.
21. Тихонова И.В., Гнездицкий В.В., Стаховская Л.В. и др. Изучение некоторых спектральных характеристик ЭЭГ у больных с транзиторной глобальной амнезией / М., 2001.
22. Болдырев А.А. Дискриминация между апоптозом и некрозом нейронов под влиянием окислительного стресса // Биохимия. – 2000; 65 (7): 981–90.
23. Suzuki M., Muraoka H., Kurata M. et al. Glutathione reductase activity and flavin concentration in guinea pig tissues // Exp. Anim. – 1999; 48 (3): 199–202.

## КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВИРОСОМАЛЬНОЙ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ УЛЬТРИКС®

**М. Костинов**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Тарасова**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук

<sup>1</sup>НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

<sup>2</sup>Нижегородская областная детская клиническая больница

**E-mail:** taras.al@mail.ru

*В рандомизированном сравнительном контролируемом исследовании изучены реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность применения у здоровых детей 6–18 лет новой противогриппозной инактивированной виросомальной расщепленной вакцины Ультрикс® (ООО Форт, Россия) в разные эпидемиологические сезоны (2007–2008 и 2010 г.).*

**Ключевые слова:** грипп, вакцинация, дети.

**Н**овая пандемия гриппа в очередной раз поставила перед здравоохранением всех стран задачу необходимости более быстрого реагирования и профилактики инфекции с помощью массовой вакцинации населения [1, 2]. Весь мировой опыт доказывает, что подавляющее большинство людей восприимчивы к эпидемическим вирусам гриппа, и что наиболее эффективным и безопасным способом предотвращения заболевания и снижения его тяжести является вакцинопрофилактика.

В настоящее время вакцинацию против гриппа получают лица всех возрастных групп, включая детей с 6 мес. Для вакцинации как здоровых людей, так и пациентов с хроническими заболеваниями применяются одни и те же вакцины. Между тем у пациентов с хроническими заболеваниями иммунный ответ на вакцинацию может быть субоптимальным.

В последние годы разрабатываются новые противогриппозные вакцины, которые должны обладать большей иммуногенностью и создавать более продолжительную защиту. Предлагается вводить в вакцины разные адъюванты, увеличивать число актуальных штаммов или повышать дозы поверхностных антигенов вплоть до 60 мг, использовать альтернативные пути вакцинации (внутрикожно, интраназально или перорально); разрабатываются ДНК-вакцины [3–6].

К перспективным группам противогриппозных вакцин относят виросомальные, которые подразделяют на расщепленные и субъединичные. В виросомальных вакцинах поверхностные антигены вируса гриппа представлены в виде виросом, а внутренние – в виде мицелл с максимально сохраненной антигенной структурой [7, 8]. Липиды в сочетании с поверхностными антигенами создают псевдовирусные структуры, известные под названием виросом и напоминаю-

щие вирион. Предполагается, что именно эта особенность виросомальных вакцин создает большую напряженность и длительность созданной защиты против гриппа. Виросомальные вакцины, применяющиеся за рубежом, в том числе и у детей старше 6 мес, показали свою безопасность и эффективность [9–11].

В России создана оригинальная виросомальная вакцина Ультрикс®. При использовании высокоэффективного современного детергента октилгликолиза были переведены в растворимое состояние поверхностные антигены вируса гриппа – гемагглютинин (ГА) и нейроминидаза (НА), внутренние антигены (мембранный белок и рибонуклеокапсид), а также липиды вирусной мембраны [7]. Эффективность применения этой отечественной виросомальной противогриппозной вакцины изучена недостаточно.

Нами исследованы безопасность и иммуногенность гриппозной виросомальной инактивированной расщепленной вакцины Ультрикс® (ООО Форт, Россия) у детей.

На клинической базе НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург) было проведено 2 рандомизированных сравнительных контролируемых исследования. В 1-м приняли участие 77 здоровых детей в возрасте от 6 до 18 лет (сезон 2007–2008). Методом случайной выборки дети были разделены на 2 группы: в 1-ю группу, основную (n=40) вошли дети, привитые однократно вакциной Ультрикс®; во 2-ю, группу сравнения (n=37) – привитые однократно инактивированной расщепленной вакциной иностранного производителя, которая выступала в качестве препарата сравнения.

Во 2-м исследовании (декабрь 2010 г.) приняли участие 40 здоровых детей в возрасте от 6 до 12 лет: 1-я группа, основная (n=20) – дети, получившие однократно вакцину Ультрикс®, 2-я, группа сравнения (n=20) – привитые инактивированной расщепленной вакциной иностранного производителя.

Исследование проводилось в соответствии с утвержденным Протоколом с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (с последующими дополнениями), в Национальном стандарте РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТР-52379-2005 и действующих нормативных требованиях [12].

Вакцина Ультрикс® представляет собой смесь высокоочищенных протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и типа В. В 1 дозе содержится по 15 мкг ГА и НА каждого из 3 вирусных актуальных штаммов. Вакцина иностранного производителя является интактивированной Сплит-вакциной, содержащей также по 15 мкг ГА и НА каждого из 3 вирусных штаммов.

Вакцинация проводилась с согласия родителей. Обе вакцины вводили внутримышечно в область дельтовидной мышцы в соответствии с инструкцией к применению.

Перед введением вакцины проводили сбор анамнеза, термометрию, измерение АД и числа сердечных сокращений. Детей осматривали педиатр и оториноларинголог. После предварительного скрининга были отобраны дети, которые соответствовали критериям включения в исследование и исключения из него.

Критериями включения в исследования являлись отсутствие указаний в анамнезе на хронические заболевания, аллергические реакции на куриный белок и противогриппозные вакцины, а также отсутствие указаний на введение

препаратов крови в течение 3 мес, предшествующих вакцинации, и участие в каком-либо другом клиническом исследовании.

Для обеспечения безопасности вакцинации оценивали местные и общие реакции в течение 21 дня, а также проводили лабораторное обследование. С 1-го по 7-й день осуществляли активное мониторирование симптомов, с 8-го дня – пассивный сбор жалоб путем заполнения дневника самонаблюдений.

Для лабораторных исследований кровь забирали до прививки, а также через 7 и 21 день после нее. Лабораторное обследование включало в себя: общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимические исследования (уровень общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, С-реактивного белка, глюкозы, холестерина, щелочной фосфатазы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы). Иммунологическое обследование предусматривало определение уровня общего IgE методом иммуноферментного анализа.

Оценку гуморального иммунного ответа проводили в реакции торможения гемагглютинации по стандартной методике в микропанелях (с куриными эритроцитами) в соответствии с методическими указаниями МУ 3.3.2.1758-03 [13]. Образцы сывороток замораживали и хранили при температуре  $-40^{\circ}\text{C}$  до завершения исследования.

Критериями иммунологической эффективности вакцинации в соответствии с требованиями ВОЗ являлись: уровень серопротекции – процент исследуемых, у которых титр гемагглютинирующий (ГИ) антител повысился до  $>1:40$  к 21-му дню после вакцинации (должен быть  $>70$ ;  $>60$  – для пожилых); уровень сероконверсии – отношение числа привитых, у которых титр ГИ-антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем и у которых после вакцинации он составлял  $\geq 1:40$ , к общему числу привитых (уровень сероконверсии должен быть  $>40$ ;  $>30$  – для пожилых); фактор сероконверсии, или средний геометрический прирост: повышение средних геометрических титров антител на 21-й день по сравнению с исходным уровнем (фактор сероконверсии должен быть  $>2,5$ ; для пожилых –  $>2$ ). Вакцина считается достаточно иммуногенной, если она соответствует по крайней мере 1 из 3 критериев для каждого штамма [14].

Статистическая обработка данных производилась с использованием параметрических (парный критерий Стьюдента) и непараметрических методов вариационной статистики (критерий Уилкоксона). Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### ОЦЕНКА РЕАКТОГЕННОСТИ ВАКЦИН

Через 20 мин и через 5–8 ч после вакцинации местных реакций в виде отека, инфильтрата, покраснения в месте введения вакцин, а также увеличения лимфатических узлов, повышения температуры тела не было зарегистрировано ни у одного ребенка. У 1 ребенка, привитого в сезоне 2010 г., на 3-й день после введения вакцины Ультрикс® в месте ее введения возникла местная реакция в виде припухлости допустимых размеров, которая сохранялась в течение 3 дней. В обоих исследованиях ни у одного ребенка, привитого вакциной иностранного производителя, местных и общих реакций в течение 7 дней не было зафиксировано.

В последующие сроки наблюдения у 1 ребенка, получившего Ультрикс®, и у 1 привитого вакциной иностранного производителя, соответственно на 9-й день и 13-й день появились жалобы на слабовыраженные кашель и насморк,

повышение температуры тела до 38°C, которые сохранялись в течение 2–3 дней. Проводилось лечение по поводу острой респираторной инфекции без применения антибактериальных препаратов.

**ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ВАКЦИН**

При анализе показателей общего анализа крови (Hb, СОЭ, эр., л., формула крови), а также анализа мочи существенных изменений в динамике (в день вакцинации, через 7 и 21 день после нее) не выявлено. Все показатели находились в пределах нормы. Достоверных различий между группами детей, привитых вакциной Ультрикс® и вакциной иностранного производителя, не отмечалось (p>0,05).

Биохимические показатели крови также не претерпели существенных изменений; их достоверных различий у привитых вакциной Ультрикс® и вакциной иностранного производителя также не выявлено (p>0,05).

Динамика содержания общего IgE представлена в табл. 1. Исходно высокие показатели общего IgE имели 55% детей, привитых вакциной Ультрикс®, и 60% детей, привитых вакциной иностранного производителя. Поскольку одним из критериев включения в исследование было отсутствие хронических, в том числе аллергических заболеваний, высокие показатели общего IgE могли быть объяснены тем, что дети проживали в районах с неблагоприятной экологической обстановкой. К 21-му дню поствакцинального периода произошло достоверное снижение уровня общего IgE в 1,8 раза в группе привитых вакциной Ультрикс® и в 1,4 раза – в группе привитых вакциной иностранного производителя (p<0,05).

**ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВАКЦИН**

Однократная внутримышечная иммунизация вакциной Ультрикс® позволила обеспечить показатели иммуногенности к вирусам гриппа серотипов А/Н1N1, А/Н3N2 и В, соответствующие требованиям, предъявляемым ко всем противогриппозным вакцинам, и практически не отличавшимся от показателей иммуногенности при использовании вакцины иностранного производителя (табл. 2).

В сезон 2007–2008 гг. уровень сероконверсии при применении вакцины Ультрикс® составил соответственно 70,0, 50,0 и 70,0%, у вакцины иностранного производителя этот показатель был незначительно выше: соответственно 75,0; 68,7 и 81,2%. Уровень серопротекции у обеих сравниваемых вакцин соответствовал требуемому: у вакцины Ультрикс® – 90; 80 и 85%, у вакцины иностранного производителя – 87,5; 87,5 и 93,7%. Кратность прироста титров антител была выше у вакцины иностранного производителя и составила к 3 вирусам гриппа соответственно 9,1; 5,2 и 9,1. Тем не менее кратность прироста у вакцины Ультрикс® соответствовала требуемому и составила соответственно 6,5; 2,7 и 4,0.

Большое значение имеет изучение иммунологической эффективности вакцин против гриппа в разные эпидемиологические сезоны. Особое значение придавали созданию защиты против высокопатогенного гриппа А/Калифорния/07/09 (H1N1) в период пандемии (сезон 2010 г.). Оценка иммуногенной активности вакцин показала, что однократное внутримышечное введение детям вакцины Ультрикс® в дозе 45 мкг позволило обеспечить следующие показатели иммуногенности (см. табл. 2): 1) уровень сероконверсии к вирусу гриппа А/Калифорния/07/09 (H1N1) – 61,9%, к вирусу

гриппа А/Висконсин/15/09 (H3N2) – 81%, а к вирусу гриппа В/Брисбен/33/08 – 42,9%; 2) уровень серопротекции – соответственно 95,2; 90,5 и 42,9%; 3) кратность прироста титров антител – 4,0; 5,2 и 2,3. У детей, привитых препаратом сравнения, были установлены следующие показатели иммуногенности: 1) уровень сероконверсии – соответственно 71,4; 47,6 и 42,9%; 2) уровень серопротекции – 95,2; 90,5 и 40,0%; 3) кратность прироста титров антител – 6,6; 2,8 и 2,4.

Таким образом, если в сезон 2007–2008 гг. обе сравниваемые вакцины смогли создать более напряженную защиту от вируса гриппа, то сезон 2010 г. иммуногенная активность к вирусу гриппа В (уровень серопротекции) была несколько ниже у обеих сравниваемых вакцин.

Анализ иммунологической активности у детей с исходными титрами антител к вирусным антигенам <1:20 показал: у детей, привитых вакциной Ультрикс®, уровень сероконверсии к вирусу гриппа А/Калифор-

Таблица 1

**Динамика общего IgE (норма - <130 МЕ/мл) у детей, привитых вакциной Ультрикс® и вакциной иностранного производителя; МЕ/мл; M±m**

Срок взятия	Ультрикс®	Вакцина иностранного производителя
До вакцинации	252,2±29,1	182,6±20,7
На 21-й день	143,1±25,9	128,9±8,4

*Примечание.* Различия в уровнях IgG до и после вакцинации обеими вакцинами достоверны при p<0,05.

Таблица 2

**Иммуногенная активность у детей вакцины Ультрикс® и вакцины иностранного производителя**

Антиген	Фактор иммуногенности	2007 г. (дети 6-18 лет)		2010 г. (дети 6-12 лет)	
		Ультрикс® (n=40)	вакцина иностранного производителя (n=37)	Ультрикс® (n=20)	вакцина иностранного производителя (n=20)
А/Н1N1	Сероконверсия, %	70,0	75,00	61,9	71,4
	Серопротекция, %	90,0	87,5	95,2	95,2
	Фактор сероконверсии	6,5	9,1	4,0	6,3
А/Н3N2	Сероконверсия, %	50,0	68,7	81,0	47,6
	Серопротекция, %	80,0	87,5	90,5	90,5
	Фактор сероконверсии	2,7	5,2	5,2	2,7
В	Сероконверсия, %	70,0	81,2	42,9	55,0
	Серопротекция, %	85,0	93,7	42,9	40,0
	Фактор сероконверсии	4,0	9,1	2,3	2,4

ния (H1N1) был в 2 раза выше, чем у привитых вакциной иностранного производителя, что в пандемическом сезоне помогло создать лучшую защиту против высокопатогенного вируса гриппа (табл. 3).

Как видно из результатов исследования, при вакцинации здоровых детей в разные эпидемиологические сезоны показатели иммуногенности вакцины Ультрикс® сопоставимы с таковыми у препарата иностранного производителя. Дальнейшему изучению подлежат продолжительность сохранения поствакцинального иммунитета, а также эффективность вакцинации разных контингентов пациентов с хронической патологией.

Проведенная работа позволяет заключить, что:

- клинические исследования инактивированной вирусомальной расщепленной трехкомпонентной противогриппозной вакцины Ультрикс® и препарата сравнения – инактивированной расщепленной трехкомпонентной вакцины иностранного производителя – показали хорошую переносимость, ареактогенность и безопасность обеих вакцин; вакцинация не сопровождалась развитием местных и общих реакций, ухудшением самочувствия;
- не выявлено влияния вакцинации на показатели общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови у привитых как вакциной Ультрикс®, так и вакциной иностранного производителя;
- изначально высокие уровни общего IgE в обеих группах наблюдения к 21-му дню поствакцинального периода достоверно снизились в 1,8 раза после иммунизации вакциной Ультрикс® и в 1,4 раза – после иммунизации вакциной иностранного производителя ( $p < 0,05$ );
- иммуногенность вакцины Ультрикс® сопоставима с иммуногенностью вакцины иностранного производителя у всех привитых детей.

## Литература

1. New influenza A(H1N1) virus infections: global surveillance summary, May 2009 // *Weekly Epidemiological Record (WER)*. – 2009; 20 (84): 173–9.
2. CDC update: Influenza Activity – United States, August 30, 2009 – March 27, 2010, and Composition of the 2010–11 // *Influenza vaccine, MMWR*. – 2010; 59 (14): 423–30.
3. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Применение вирусных и бактериальных вакцин для профилактики гриппа и ОРВИ у детей с аллергической патологией // *Мед. совет*. – 2007; 1: 16–9.
4. Некрасов Н.Г., Пучкова Н.Г. Современная вакцина от гриппа в национальном календаре профилактических прививок для детей // *Педиатр. фармакол.* – 2009; 6 (4): 25–9.
5. Durando P., Lucidi R., Alicino C. et al. Adjuvants and alternative routes of administration towards the development of the ideal influenza vaccine // *Human vaccines*. – 2011; 7: 29–40.
6. Wutzler P., Hardt R., Knuf M. et al. Targeted vaccine selection in influenza vaccination // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2013; 110 (47): 793–8.

Таблица 3

### Иммуногенная активность вакцины Ультрикс® и вакцины иностранного производителя у исходно серонегативных детей (титр <1:20) в возрасте 6–12 лет в сезон 2010 г.

Антиген	Фактор иммуногенности	Дети 6–12 лет	
		Ультрикс® (n=20)	вакцина иностранного производителя (n=20)
A/Калифорния/07/09 (H1N1)	Сероконверсия, %	83,3	41,7
	Серопротекция, %	83,3	91,7
	Фактор сероконверсии	14,3	15,1
A/Висконсин/15/09 (H3N2)	Сероконверсия, %	81,0	80,6
	Серопротекция, %	90,5	80,0
	Фактор сероконверсии	5,2	5,3
В/Брисбен/33/08	Сероконверсия, %	42,9	52,9
	Серопротекция, %	40,0	33,3
	Фактор сероконверсии	2,4	3,5

7. 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: 68–70.

8. Погарская И.В., Контаров Н.А., Балаев Н.В. и др. Исследование изменения структуры гемагглютинаина вируса гриппа (HA) при взаимодействии с липосомами флуоресцентным методом // *Биомед. химия*. – 2011; 58 (2): 237–40.

9. De Bruijn I., Nauta J., Gerez L. et al. The virosomal influenza vaccine Invivac: immunogenicity and tolerability compared to an adjuvanted influenza vaccine (Fluad) in elderly subjects // *Vaccine*. – 2006; 24: 6629–31.

10. Herzog C., Metcalfe I., Schaad U. Virosome influenza vaccine in children // *Vaccine*. – 2002; 20: 24–8.

11. Huckriede A., Bungener L., Stegmann T. et al. The virosome concept for influenza vaccines // *Vaccine*. – 2005; 23: 26–38.

12. Никитюк Н.Ф., Горбунов М.А., Икоев В.Н. и др. Основные подходы к организации и проведению клинических исследований вакцинных препаратов // *Мед. альманах*. – 2012; 3 (22): 51–4.

13. МУ 3.3.2.1758-03 «Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа».

14. Nehme N. et al. Десять лет использования трехвалентной Сплит-вакцины против гриппа Флюарикс // *Clin. Drug. Investigation*. – 20024 22 (11): 751–69.