

НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ ГРИППА

Ю. Васильев, кандидат биологических наук
НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва
E-mail: yury.m.vasiliev@gmail.com

Охарактеризованы некоторые наиболее перспективные направления совершенствования вакцин против гриппа. Внимание уделяется препандемическим и пандемическим, виросомальным, 4-валентным, культуральным и универсальным гриппозным вакцинам, а также гриппозным вакцинам с адьювантами и живым аттенуированным гриппозным вакцинам.

Ключевые слова: грипп, адьюванты, вакцины живые, инактивированные, виросомальные, культуральные, универсальные.

Грипп остается одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно гриппом заболевают до 10% взрослых и до 30% детей. Инфекция гриппом, особенно в группах риска (маленькие дети, беременные, пожилые люди, лица с хроническими заболеваниями), нередко протекает тяжело, приводит к госпитализации и даже летальному исходу. Сезонные эпидемии гриппа наносят значительный экономический ущерб [13].

Актуальность гриппа для современного здравоохранения во многом определяется пандемическим потенциалом этих вирусов. На уровне ВОЗ выделены вирусы гриппа птиц, а также свиней и свиного происхождения (прежде всего серотипы H5N1, H9N2, H7N1 и H3N2). События последних лет подтверждают, что в любом месте и в любое время может появиться новый вирус гриппа с пандемическим потенциалом [11, 13].

Основа контроля гриппа — своевременная ежегодная вакцинопрофилактика. Наибольшее распространение сегодня получили инактивированные сезонные трехвалентные гриппозные вакцины для профилактики вспышек инфекции (эпидемий) в осенне-зимний период, вводимые внутримышечно (подкожно) [13, 14].

В то же время инактивированные сезонные гриппозные вакцины не лишены ряда ограничений. Прежде всего, они недостаточно иммуногенны (эффективны) против антигенно отличных от вакцинных штаммов (из-за появления последних необходимо регулярно обновлять штаммовый состав сезонных гриппозных вакцин), а также при иммунизации лиц в группах риска. Кроме того, мощности всех производителей гриппозных вакцин в мире недостаточно для реализации массовой профилактики [1, 13, 14].

С учетом возможной пандемии необходима разработка препандемических гриппозных вакцин, индуцирующих иммунитет против максимально широкого набора антигенно отличных штаммов. Кроме того, целесообразны простая (однократная) схема иммунизации, а также возможность использовать пониженную дозу антигена, что позволит при той же мощности производства иммунизировать больше людей [2].

Для снятия различных ограничений гриппозных вакцин можно выделить несколько наиболее перспективных направлений.

СЕЗОННЫЕ, ПРЕПАДЕМИЧЕСКИЕ И ПАНДЕМИЧЕСКИЕ ГРИППОЗНЫЕ ВАКЦИНЫ

Основа контроля гриппа, как отмечалось выше, — инактивированные сезонные 3-валентные гриппозные вакцины. В плане подготовки к возможной пандемии гриппа разрабатываются препандемические вакцины на основе штаммов, обладающих пандемическим потенциалом [2]. В случае возникновения пандемии через некоторое время появятся и собственно моновалентные пандемические гриппозные вакцины.

В 2009 г. одновременно применялись различные гриппозные вакцины — сезонные (для индукции иммунитета против вирусов гриппа H3N2 и В) и пандемические (для индукции иммунитета против вируса гриппа свиного происхождения H1N1 2009 г., антигенно отличного от вируса гриппа H1N1 сезонной вакцины на 2009–2010 гг.) [14]. Детального изучения требует возможная интерференция при индукции иммунитета против гриппа после использования нескольких вакцин с небольшим временным интервалом.

Определенный вклад в контроль гриппа могут внести и ветеринарные вакцины для иммунизации домашних животных (прежде всего птиц и свиней) [2], поскольку при инфекции животных, особенно свиней, несколькими различными вирусами гриппа в ходе реассортации повышается риск появления новых вирусов гриппа [8], в том числе с высоким пандемическим потенциалом.

ВИРОСОМАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

Инактивированные цельновирионные гриппозные вакцины часто относят к I поколению, расщепленные (обработанные детергентом цельновирионные вакцины) — ко II, а субъединичные (очищенный белок — гемагглютинин) — к III. При этом вакцины I поколения в целом более реактогенны, но также более иммуногенны, чем вакцины II и III поколений.

Новым, IV поколением инактивированных гриппозных вакцин часто называют виросомальные вакцины. Очищенные белковые фракции включают в модифицированную двуслойную мембрану, за счет чего форма антигена (виросома) приближается к нативной (вирион). Считается, что такие вакцины будут более иммуногенны без повышения реактогенности.

Публикаций о доклинических и клинических исследованиях виросомальных гриппозных вакцин, особенно в сравнении с другими инактивированными вакцинами, немного.

В систематическом обзоре по сравнению расщепленных, субъединичных и виросомальных сезонных гриппозных вакцин, а также вакцин с адьювантом MF59 (>9000 добровольцев) [4] показаны сравнимая иммуногенность и реактогенность вакцин без адьювантов.

4-ВАЛЕНТНЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

В состав инактивированных сезонных гриппозных 3-валентных вакцин входит 3 компонента: штаммы вирусов гриппа серотипов H1N1 и H3N2, а также типа В (рекомендации по штаммовому составу публикуются на уровне ВОЗ [12]), при этом вакцины количественно стандартизируются только по гемагглютинину каждого из штаммов [13, 14].

Поскольку в последние годы отмечалась циркуляция вирусов гриппа типа В обеих основных антигенных линий — В/Victoria и В/Yamagata, было принято решение о возможности включения в состав сезонных гриппозных вакцин 4 компонентов: вирусов гриппа серотипов H1N1 и H3N2, а также типа В обеих линий. Штаммовый состав 4-валентных сезонных гриппозных вакцин включен в рекомендации ВОЗ для северного полушария с сезона 2013–2014 гг. [12].

Требует изучения вопрос об интерференции расширенного набора близких по природе антигенов при индукции иммунитета против гриппа.

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

Существенным ограничением сезонных гриппозных вакцин, определяемым потенциалом изменчивости вируса гриппа [8], являются необходимость регулярной смены штаммового состава, а также низкая иммуногенность в отношении набора антигенно отличных штаммов [1, 13, 14].

Идет разработка универсальных гриппозных вакцин, способных индуцировать иммунитет против практически всех вирусов гриппа. В основном используются консервативные эпитопы (антигенные детерминанты) гемагглютинина и других белков вируса гриппа.

С учетом научного и методического уровня (особенно определения иммуногенности по реакции задержки гемагглютинации (РЗГА) в соответствии с позицией ВОЗ [13]) данные доклинических и тем более клинических исследований перспективных универсальных гриппозных вакцин ограничены.

Так, в небольшом клиническом исследовании (60 добровольцев) изучали вакцины на основе консервативных эпитопов гемагглютинина, нуклеопротеина и белка М1 вируса гриппа в дозах 250 или 500 мкг, а также с использованием адьюванта (Montanide ISA 51VG). После 2-й иммунизации отмечался прирост IgG-антител против вакцинного белка, сыворотка лизировала MDCK-клетки при инфекции рядом штаммов вируса гриппа, а РВМС при инкубации с вакциной усиливали секрецию интерлейкина-2 и интерферона-γ [3]. Следует отметить, что определение иммуногенности по РЗГА или реакции нейтрализации вируса (РН) не проводилось, а доза гемагглютинина каждого штамма в типовой инактивированной сезонной гриппозной вакцине составляет 15 мкг [13].

КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ ГРИППОЗНЫЕ ВАКЦИНЫ

Проблемы, связанные с недостаточной мощностью всех производителей гриппозных вакцин (масштабирование) и другими технологическими аспектами (стабильность, автоматизация), а также реактогенностью (прежде всего аллергией к белку куриного яйца — основному субстрату для получения типовых гриппозных вакцин), могут быть решены при использовании для производства гриппозных вакцин перевиваемых линий культур клеток (MDCK, Vero).

В то же время пока не выявлено существенных преимуществ культуральных гриппозных вакцин (по безопасности и эффективности) по сравнению с эмбриональными. Так, сравнение культуральной (MDCK) гриппозной вакцины с аналогичной эмбриональной вакциной при иммунизации взрослых и пожилых людей (>2600 добровольцев) показало, что иммуногенность (РЗГА) и реактогенность вакцин были аналогичными [9].

ЖИВЫЕ АТТЕНУИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

Перспективными являются живые аттенуированные гриппозные вакцины на основе холодаадаптированных (ХА) штаммов, вводимые интраназально. Опыт применения этих вакцин в России (начали использоваться еще в СССР) насчитывает 50 лет [13]. К основным их преимуществам относят интраназальный путь введения, индукцию иммунитета в месте поступления патогена, использование живого вируса – нативной формы антигена (по существу имеет место контролируемая инфекция) [13, 14].

В то же время критериев оценки иммуногенности (эффективности) для живых аттенуированных гриппозных вакцин, в отличие от инактивированных, не разработано [13]. При этом количество опубликованных прямых сравнительных исследований живых ХА и инактивированных гриппозных вакцин с высоким научным и методическим уровнем крайне мало, а полученные данные разнонаправлены.

Так, в сравнительных исследованиях живой ХА и инактивированной гриппозных вакцин при иммунизации взрослых (2007–2008 гг., 1952 добровольца) абсолютная эффективность инактивированной вакцины была выше – соответственно 68 и 36% (против всех вирусов; подтверждение гриппозной инфекции выделением в культуре и/или PCR) [6].

В метаанализе (данные 18 сравнительных исследований; участвовали 5000 добровольцев разного возраста) было показано [5], что живые ХА-гриппозные вакцины в меньшей степени индуцируют сывороточные антитела (РЗГА) и в большей – местные (секреторные) IgA-антитела (в смыве из носовой полости; по ELISA), чем инактивированные гриппозные вакцины. По предотвращению подтвержденной гриппозной инфекции (выделение в культуре) эффективность вакцин была сравнима [5].

Для обеспечения научно обоснованного применения живых ХА-гриппозных вакцин необходимо решить вопросы биобезопасности (используется живой вакцинный штамм). Кроме того, требуется изучить роль пути введения как в эффективности, так и безопасности живых ХА-вакцин, тем более что нельзя исключать связь именно интраназального введения с риском синдрома Bell's palsy (паралич лицевых нервов) [7].

ГРИППОЗНЫЕ ВАКЦИНЫ С ИММУНОАДЬЮВАНТАМИ

Для решения ряда проблем инактивированных гриппозных вакцин предложено использовать иммуноадапванты (адапванты). Однако известные к настоящему времени адапванты для гриппозных вакцин либо недостаточно повышают иммуногенность, либо при ее повышении существенно возрастает и реактогенность. Выбор оптимальных по эффективности и безопасности адапвантов для гриппозных вакцин затруднен недостаточным количеством опубликованных данных прямых сравнительных исследований [1].

На модели инактивированной сезонной гриппозной вакцины (субъединичная, культуральная – MDCK) при иммунизации мышей сравнивали 5 адапвантов: гидроксид алюминия, фосфат кальция, MF59, полилактид-коглицолид PLG, олигонуклеотид CpG. Результаты показали, что MF59 был наиболее иммуногенным (РЗГА, рН) адапвантом, а также индуцировал Т-клеточный иммунный ответ [10].

По данным систематического обзора и метаанализа (>17 000 добровольцев) вакцин против вируса гриппа свиного происхождения H1N1 2009 г. более оптимальными авторами посчитали адапванты MF59 или AS03, чем гидроксид алюминия [15].

Наибольшее распространение адапванты для гриппозных вакцин (прежде всего MF59, AS03 – эмульсии по типу «масло в воде» на основе сквалена) получили в составе препандемических вакцин, особенно против вирусов гриппа птиц [1, 2].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности различных направлений совершенствования вакцин против гриппа, особенно в рамках крупных сравнительных исследований.

В ближайшие годы можно ожидать появления инактивированных гриппозных вакцин с различными новыми адапвантами, а также расширение применения живых ХА-гриппозных вакцин, в том числе отечественной разработки.

Литература

1. Васильев Ю.М. Адапванты гриппозных вакцин // Журн. микробиол. – 2010; 1: 100–10.
2. Васильев Ю.М. Вакцины против вируса гриппа птиц // Вопр. вирусол. – 2008; 6: 4–15.
3. Atsmon J., Kate-Ilovitz E., Shaikevich D. et al. Safety and immunogenicity of multimeric-001-a novel universal influenza vaccine // J. Clin. Immunol. – 2012; 32 (3): 595–603.
4. Beyer W., Nauta J., Palache A. et al. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis // Vaccine. – 2011; 29 (34): 5785–92.
5. Beyer W., Palache A., de Jong J. et al. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis // Vaccine. – 2002; 20 (9–10): 1340–53.
6. Monto A., Ohmit S., Petrie J. et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines // N. Engl. J. Med. – 2009; 361 (13): 1260–7.
7. Mutsch M., Zhou W., Rhodes P. et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland // N. Engl. J. Med. – 2004; 350 (9): 896–903.
8. Shaw M., Palese P. Orthomyxoviridae. In: Knipe D., Howley P. (eds.). Fields Virology / Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
9. Szymczakiewicz-Multanowska A., Lattanzi M., Izu A. et al. Safety assessment and immunogenicity of a cell-culture-derived influenza vaccine in adults and elderly subjects over three successive influenza seasons // Hum. Vaccin. Immunother. – 2012; 8 (5): 645–52.
10. Wack A., Baudner B., Hilbert A. et al. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice // Vaccine. – 2008; 26 (4): 552–61.
11. WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness // Wkly Epid. Rec. – 2013; 88 (11): 117–25.
12. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013–2014 northern hemisphere influenza season // Wkly Epid. Rec. – 2013; 88 (10): 101–14.
13. WHO. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012 // Wkly Epid. Rec. – 2012; 87 (74): 461–76.
14. Wright P., Neumann G., Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Knipe D., Howley P. (eds.). Fields Virology / Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
15. Yin J., Khandaker G., Rashid H. et al. Immunogenicity and safety of pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis // Influenza Other Respi. Viruses. – 2011; 5 (5): 299–305.

TRENDS OF INFLUENZA VACCINE DEVELOPMENT

Yu. Vasiliev, Candidate of Biological Sciences

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

Some perspective trends of influenza vaccine development are characterized in the review. Attention is paid to prepandemic and pandemic, virosomal, quadrivalent, cell-culture derived and universal influenza vaccines, as well as adjuvanted and live attenuated influenza vaccines.

Key words: influenza, vaccines, adjuvants, live, inactivated, virosomal, cell-culture derived, universal.