

КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВИРОСОМАЛЬНОЙ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ УЛЬТРИКС®

М. Костинов¹, доктор медицинских наук, профессор,

А. Тарасова², доктор медицинских наук

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАН, Москва

²Нижегородская 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.

Новая 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 адьюванты, 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.

Целью исследования было изучение безопасности и иммуногенности 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 гг.). 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 действующая 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 (уровни общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, С-реактивного белка, глюкозы, холестерина, щелочной фосфатазы, аспартат-аминотрансферазы, 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°C до завершения исследования.

Критериями иммунологической эффективности вакцинации в соответствии с требованиями ВОЗ являлись: уровень серопротекции – процент исследуемых, у которых титр гемагглютинирующих (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 отличавшиеся 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 в 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/Ка-

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	6,6
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	2,8
В	Сероконверсия, %	70,0	81,2	42,9	42,9
	Серопротекция, %	85,0	93,7	42,9	40,0
	Фактор сероконверсии	4,0	9,1	2,3	2,4

лифорния (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 виросомальной 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.

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)
А/Калифорния/07/09 (H1N1)	Сероконверсия, %	83,3	41,7
	Серопротекция, %	83,3	91,7
	Фактор сероконверсии	14,3	15,1
А/Висконсин/15/09 (H3N2)	Сероконверсия, %	86,7	80,0
	Серопротекция, %	86,7	80,0
	Фактор сероконверсии	6,4	5,3
В/Брисбен/33/08	Сероконверсия, %	45,0	52,9
	Серопротекция, %	40,0	33,3
	Фактор сероконверсии	2,4	3,5

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.

7. Зверков И.В., Ерофеева М.К., Максакова В.Л. и др. Разработка и внедрение в практику здравоохранения РФ новой отечественной расщепленной виросомальной 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*. – 2002 22 (11): 751–69.

THE CLINICAL SAFETY AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF THE RUSSIAN INFLUENZA VIROSOME-FORMULATED VACCINE ULTRIX®

Professor M. Kostinov¹, MD; A. Tarasova², MD

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

²Nizhny Regional Children's Clinical Hospital

The randomized comparative controlled trial investigated the reactogenicity, safety, and immunological efficacy of the new influenza split virosome-formulated inactivated vaccine Ultrix® (OOO Fort, Russia) in healthy children aged 6–18 years in different epidemiological seasons (2007–2008 and 2010).

Key words: influenza, vaccination, children.