

ИММУНИЗАЦИЯ ВЗРОСЛЫХ 18–60 ЛЕТ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ГРИППОЗНОЙ ВИРОСОМАЛЬНОЙ ВАКЦИНОЙ УЛЬТРИКС®

И. Фельдблом, доктор медицинских наук, профессор,
А. Полушкина, кандидат медицинских наук,
Н. Воробьева, доктор медицинских наук, профессор
Пермская государственная медицинская академия
им. акад. Е.А. Вагнера
E-mail: epidperm@mail.ru

В условиях проспективного рандомизированного клинического наблюдения взрослых 18–60 лет, иммунизированных отечественной противогриппозной инактивированной виросомальной расщепленной вакциной Ультрикс®, оценены ее реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность. Вакцина характеризуется высоким профилем безопасности, низкой реактогенностью, достаточной иммуногенностью и высокой профилактической эффективностью.

Ключевые слова: виросомальная гриппозная вакцина Ультрикс®, реактогенность, безопасность, иммуногенность, профилактическая эффективность.

Профилактика заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) остается одним из приоритетных направлений деятельности органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора. При ежегодных эпидемиях гриппа заболевают 10% жителей планеты [1–3]. По мнению большинства отечественных и зарубежных ученых, единственной и эффективной мерой борьбы с этой инфекцией является вакцинация [4, 5], способная создать необходимую защиту у 80% здоровых детей и взрослых. В России для иммунизации населения от гриппа в основном применяются отечественная субъединичная вакцина Гриппол и ее аналоги – вакцины МоноГриппол и Гриппол Нео, уступающие по уровню иммуногенности зарубежным медицинским иммунобиологическим препаратам [6]. В связи с этим создание отечественных гриппозных вакцин нового поколения – одна из важных задач здравоохранения.

Отечественная расщепленная вакцина Ультрикс®, разработанная по новаторской технологии, олицетворяет собой новый подход к разрушению вирионов вируса гриппа детергентом β-октилгликозидом и последующей самосборке поверхностных и внутренних антигенов в виде виросом [7, 8]. Внутренние антигены вируса гриппа с максимально сохраненной антигенной активностью чрезвычайно важны для формирования противогриппозного клеточного иммунитета у вакцинируемых, поскольку способствуют усилению перекрестного иммунитета против дрейфующих штаммов вируса гриппа.

Вакцина прошла необходимые этапы доклинических испытаний и клинических наблюдений на ограниченном контингенте добровольцев и была рекомендована для проведения клинических исследований на расширенном контингенте лиц.

Мы поставили перед собой задачу оценить реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическую эффективность отечественной гриппозной виросомальной инактивированной сплит-вакцины Ультрикс® при иммунизации взрослых. Проведено открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование, в которое включили 1008 взрослых в возрасте от 18 до 63 лет. Методом случайной выборки они были рандомизированы в 2 группы: основную (n=504), в которую вошли лица, получившие однократно прививку от гриппа вакциной Ультрикс® (0,5 мл), и контрольную (n=504), не привитые от гриппа. В основной группе дополнительно была выделена подгруппа из 107 человек, у которых оценивали безопасность и иммуногенность вакцины по клинико-лабораторным показателям.

Клиническое исследование проведено в соответствии с требованиями: Протокола клинического исследования; программы, утвержденной Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств; Правил надлежащей клинической практики (ICH GCP); рекомендаций Хельсинкской декларации [9]. Исследование включало в себя 3 этапа: отбор добровольцев с заполнением информированного согласия на участие в исследовании; вакцинация против гриппа; активное наблюдение за привитыми в поствакцинальном периоде с целью оценки реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности препарата.

Критериями включения в исследование явились: возраст на момент включения в исследование ≥18 лет; подписанное добровольное информированное согласие; готовность соблюдать все необходимые процедуры, указанные в Протоколе: являться на контрольные визиты; заполнять дневники самонаблюдения; сообщать исследователю обо всех изменениях в состоянии здоровья в течение всего периода исследования. Для принятия решения об участии в исследовании лиц женского пола использовали дополнительные критерии: отрицательные результаты тестирования на беременность; согласие применять эффективные методы контрацепции за 1 мес до вакцинации и в течение 2 мес после нее.

К критериям исключения были отнесены: аллергические заболевания или реакции, способные обостриться под воздействием любого из компонентов изучаемой вакцины; онкологические заболевания; гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция; острые заболевания на момент включения в исследование; серьезные врожденные дефекты и хронические заболевания в анамнезе; применение препаратов крови, иммуностимулирующих лекарственных средств; нарушение процедур исследования и одновременное участие в другом клиническом исследовании.

При проспективном наблюдении добровольцев в течение 6 мес после иммунизации регистрировали нежелательные явления или вновь развившиеся хронические заболевания, а также случаи развития состояний, при которых требовалась медицинская помощь.

Оценивали:

- **реактогенность вакцины** – по наличию общих и местных поствакцинальных реакций, степени их выраженности и длительности проявления; в первые 7 дней реакции и нежелательные явления регистрировались при ежедневном наблюдении врачом-исследователем в клиническом центре, с 8-го по 21-й день – самими добровольцами, фиксировавшими результаты в дневниках самонаблюдения;

- **общие поствакцинальные реакции** — по степени повышения температуры тела и выраженности проявлений интоксикации; слабой общей реакцией считали повышение температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$ при отсутствии симптомов интоксикации, средней — температуру от $37,6$ до $38,5^{\circ}\text{C}$ с умеренно выраженной интоксикацией, сильной — температуру $>38,6^{\circ}\text{C}$ с ярко раженными симптомами интоксикации;
- **местные поствакцинальные реакции** — по величине инфильтрата и степени гиперемии; слабой местной реакцией считали гиперемию диаметром ≤ 5 см или инфильтрат в месте инъекции $\leq 2,5$ см, средней — гиперемию диаметром >5 см или инфильтрат от $2,6$ до 5 см, сильной — гиперемию ≥ 8 см, а также инфильтрат >5 см;
- **безопасность вакцины** — по показателям общего анализа мочи, общеклинических и биохимических анализов крови и уровню в сыворотке крови IgE до вакцинации, на 21-й, 90-й и 180-й дни после иммунизации с расчетом среднеарифметических показателей и оценкой их изменений; в показатели общего анализа крови входили: количество эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, базофилов, тромбоцитов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, уровень гемоглобина и СОЭ; при биохимических исследованиях определяли уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, билирубина, общего белка, мочевины, креатинина и С-реактивного белка; общий анализ мочи предусматривал определение ее удельного веса, кислотности (рН), уровней белка, глюкозы, лейкоцитов и эритроцитов; содержание IgE в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа;
- **иммуногенность вакцины** — по уровню: сероконверсии (доля лиц, у которых произошло 4-кратное увеличение титра антител по сравнению с исходным); серопротекции (доля лиц, у которых титр антител после вакцинации составил $\geq 1:40$); фактору сероконверсии (кратность прироста среднегеометрического значения титров антител после вакцинации в сравнении с исходным); определяли в сыворотке крови до иммунизации и через 1 мес после нее титр антител к 3 подтипам вируса гриппа: А(Н1N1), А(Н3N2) и В;
- **профилактическую эффективность** — методом активного наблюдения за добровольцами основной и контрольной групп по данным клинической дифференциальной диагностики случаев гриппа и ОРВИ с последующим лабораторным подтверждением диагноза и расчетом коэффициента эффективности; тяжесть клинического течения гриппа и ОРВИ в группе привитых и не привитых от гриппа определяли, анализируя продолжительность заболевания и частоту его осложненных форм.

Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов статистики; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [10].

Наблюдение за привитыми вакциной Ультрикс® в поствакцинальном периоде выявило поствакцинальные реакции у 20 ($4,0 \pm 0,8\%$) человек, в том числе у 4 ($0,8 \pm 0,4\%$) — слабые местные, у 14 ($2,8 \pm 0,7\%$) — слабые общие и у 2 ($0,4 \pm 0,3\%$) — слабые комбинированные (сочетание слабовыраженных местных и общих реакций).

Через 30 мин после введения препарата ни у одного добровольца не было зарегистрировано поствакцинальных реакций или нежелательных явлений. В первые 7 дней поствакцинального периода выявлено 10 поствакцинальных реакций, в том числе 3 ($0,6 \pm 0,3\%$) — местных и 7 ($1,4 \pm 0,5\%$) — общих. Все выявленные местные и общие реакции были слабовыраженными и непродолжительными (2–3 дня). Местные реакции в основном были представлены гиперемией (30–40 мм), общие характеризовались подъемом температуры тела до $37,2$ – $37,7^{\circ}\text{C}$. У 1 добровольца подъем температуры сопровождался неярко выраженными головной болью, миалгией и насморком.

С 8-го по 21-й день также зарегистрировано 10 ($2,0 \pm 0,6\%$) поствакцинальных реакций: 1 местная в виде гиперемии 10–30 мм, 7 общих с подъемом температуры до $37,2^{\circ}\text{C}$ продолжительностью 2–4 дня и 2 комбинированные. Одна комбинированная реакция протекала с головной болью, повышенной утомляемостью, ознобом и гиперемией (10 мм), 2-я характеризовалась гиперемией (30 мм), головной болью, повышенной утомляемостью, потливостью, ознобом и подъемом температуры тела до $37,2^{\circ}\text{C}$. Длительность обеих реакций составила 1–2 дня.

У 15 ($2,98 \pm 0,80\%$) человек с 8-го по 21-й день наблюдения были выявлены присоединившиеся интеркуррентные заболевания в виде острого респираторного заболевания (14 случаев) и обострения хронического тонзиллита (1 случай). Они характеризовались головной болью и болями в горле, насморком, кашлем, ознобом, незначительной болью в мышцах и суставах, а также повышением температуры тела от $37,2$ до $38,6^{\circ}\text{C}$.

Оценка в динамике результатов общеклинического и биохимического исследований крови и мочи не выявила статистически достоверных различий фоновых показателей и показателей на 21-й, 90-й и 180-й дни после вакцинации. У привитых вакциной Ультрикс® не выявлено нарушений пигментного обмена: уровень общего билирубина до иммунизации — $11,2 \pm 2,0$ мкм/л при норме 5–21,0 мкм/л, на 21-й, 90-й и 180-й дни наблюдения — соответственно $11,1 \pm 0,5$; $10,2 \pm 0,6$ и $13,5 \pm 1,5$ мкм/л ($p > 0,05$).

Ферментативная активность печени также оставалась без патологических изменений: АЛТ до вакцинации — $22,7 \pm 1,5$ ЕД/л при норме от 0 до 34,0 ЕД/л, на 21-й, 90-й и 180-й дни — соответственно $18,9 \pm 2,0$; $23,5 \pm 0,8$ и $27,4 \pm 0,8$ ЕД/л, АСТ — $24,2 \pm 0,8$ ЕД/л при норме от 0 до 31,0 ЕД/л; на 21-й, 90-й и 180-й дни наблюдения — соответственно $23,6 \pm 1,0$; $21,8 \pm 1,1$ и $25,1 \pm 0,8$ ЕД/л ($p > 0,05$).

Показатели очищения крови также находились в пределах нормы: уровень креатинина до иммунизации — $72,4 \pm 0,8$ мкмоль/л (норма — 58,0–96,0 мкмоль/л), на 21-й день — $75,8 \pm 1,7$ мкмоль/л, на 90-й день — $58,7 \pm 1,6$ мкмоль/л и на 180-й — $62,4 \pm 1,7$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Уровень мочевины в крови исходно составлял $4,4 \pm 0,1$ ммоль/л при норме 2,2–7,2 ммоль/л; при наблюдении он изменялся в диапазоне от $4,1 \pm 0,1$ до $4,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($p > 0,05$), оставаясь в пределах нормативных показателей. Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцина не оказывает влияния на работу печени и почек.

Существенных изменений показателей общего анализа мочи после вакцинации также не установлено. До иммунизации у $3,7 \pm 1,8\%$ привитых обнаружены следы белка в моче, к окончанию периода наблюдения они определялись только у $0,9 \pm 0,9\%$ обследованных ($p > 0,05$). Наличие в осадке мочи у ряда привитых (женского пола) свежих эритроцитов яви-

лось следствием менструации в день обследования: у $3,7 \pm 1,8\%$ до иммунизации и у $4,7 \pm 2,0\%$ — на 180-й день после иммунизации. Присутствие в осадке лейкоцитов у $4,7 \pm 2,0\%$ привитых до и у $5,6 \pm 2,2\%$ на 180-й день после иммунизации было обусловлено несоблюдением основных правил сбора мочи.

До иммунизации уровень IgE в среднем составлял $50,14 \pm 4,8$ МЕ/мл, на 21-й, 90-й и 180-й дни — соответственно $50,24 \pm 4,80$; $57,14 \pm 4,80$ и $88,34 \pm 3,10$ МЕ/мл ($p < 0,05$). Достоверно значимое увеличение количества IgE к 180-му дню наблюдения в сравнении с фоновыми значениями может объясняться либо негативным воздействием экологических факторов в условиях крупного промышленного центра, характеризующегося высокой антропогенной нагрузкой [11], либо доминированием Th₂-профиля иммунного ответа у 74,8% привитых, сопровождающимся усилением выработки IgE [12].

Приведенные данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности исследуемой вакцины.

Установлена высокая иммуногенность вакцины Ультрикс® при иммунизации взрослых. Серопротекция к вирусу гриппа типа А(Н1N1) установлена у $98,0 \pm 15,7\%$ привитых, к вирусу гриппа типа А(Н3N2) и В — соответственно у $76,8 \pm 12,4$ и $70,7 \pm 12,2\%$. Установленные показатели соответствуют нормативному уровню ($\geq 70\%$) согласно Европейским требованиям Комитета патентованных медицинских продуктов (СРМР ЕМЕА) к гриппозным вакцинам. Сероконверсия к вирусу гриппа типа А(Н1N1) наблюдалась у $66,7 \pm 11,0\%$ привитых, к вирусу гриппа А(Н3N2) — у $53,5 \pm 8,9\%$, к вирусу гриппа В — у $46,5 \pm 7,1\%$. Все значения укладывались в норму ($\geq 40\%$) в соответствии с требованиями СРМР ЕМЕА. Фактор сероконверсии составил 5,18 к вирусу гриппа А(Н1N1), 3,94 — к А(Н3N2) и 3,55 — к вирусу гриппа В.

В группе привитых вакциной Ультрикс® по результатам активного клинического наблюдения был выявлен 31 случай гриппа и ОРВИ, в группе непривитых — 43 случая. Показатели заболеваемости составили соответственно $61,5 \pm 2,2$ и $85,3 \pm 1,6$ случая на 1000 исследуемого контингента; различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Дифференцированная оценка заболеваемости гриппом и ОРВИ с учетом лабораторной верификации диагноза показала, что в группе привитых на основании клинико-anamnestических данных диагноз гриппа был поставлен 5 пациентам. Однако при серологическом исследовании сыровороток крови на антитела к вирусу гриппа в динамике (до иммунизации и на 14-й или 21-й день после иммунизации) у этих пациентов нарастания титров специфических противогриппозных антител не выявлено, что явилось основанием для снятия диагноза.

В контрольной группе по результатам активного клинического наблюдения было выявлено 11 случаев гриппа ($21,8 \pm 6,5$ на 1000; $p < 0,05$). Серологическое исследование подтвердило диагноз только в 5 случаях ($9,9 \pm 4,4$ на 1000). Коэффициент защищенности вакцины Ультрикс® составил 100%.

Заболеваемость ОРВИ не имела статистически значимых различий в основной и контрольной группах: 31 ($61,5 \pm 2,2$) случай в основной группе и 32 ($63,5 \pm 2,1$) — в контрольной ($p > 0,05$).

В основной группе, как уже указывалось ранее, случаев гриппа не зарегистрировано. В контрольной группе грипп в 100% случаев был представлен среднетяжелыми формами, продолжительность заболевания в среднем составила 7,6 дня. В 1 случае грипп осложнился левосторонней прикорневой пневмонией.

ОРВИ в основной группе протекали в легкой и средне-тяжелой форме, осложненных форм не зарегистрировано. Средняя продолжительность заболевания составила 4,2 дня. В контрольной группе ОРВИ в $51,3 \pm 13,5\%$ случаев протекали в легкой форме, в $46,8 \pm 12,4\%$ — в тяжелой; средняя продолжительность заболевания составила 5,7 дня; было зарегистрировано 2 случая, осложненных гайморитом.

Таким образом, новая отечественная расщепленная гриппозная виросомальная вакцина Ультрикс® характеризуется низкой реактогенностью, высоким профилем безопасности, достаточной иммуногенностью и высокой профилактической эффективностью. Случаев заболевания гриппом у привитых вакциной Ультрикс® в эпидемический сезон зарегистрировано не было. Следует заметить, что вакцина 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.

Литература

1. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. Состояние разработки вакцин против вируса гриппа H5N1 в мире и России // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2006; 5: 28–38.
2. Белов А. Б. Дискуссионные вопросы эпидемиологии и профилактики гриппа в свете результатов ретроспективного анализа эпидемической ситуации 2009–2010 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2011; 3: 38–42.
3. Bridges C., Harper S. et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR 52 (RR08), 2003; pp. 1–36.
4. Костинов М.П., Ерофеева М.К., Харит С.М. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у разных контингентов // Terra Medica. — 2011; 2: 7–12.
5. Гольдштейн А.В. Заболеваемость гриппом, управляемая средствами вакцинопрофилактики, оцененная в ходе клинических исследований вакцины Ваксигрип — инактивированной сплит-вакцины против гриппа, как обоснование более широкого использования вакцинации // Вакцинопрофилактика. — 2008; 4: 24–6.
6. Гендон Ю.З. Преимущества и недостатки инактивированной и живой вакцины против гриппа // Вопр. вирусологии. — 2004; 4: 4–12.
7. Bruij I.A. Today's Influenza Vaccines — The Need for Adjuvants and How They Work. European Infectious Disease, 2004; p. 7–14.
8. Huckriede A., Burgener L., Stegmann T. et al The virosome concept for influenza vaccines // Vaccine. — 2005; 23: 26–38.
9. 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.
10. Зайцев В.М., Лифляндский В.М., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика / СПб.: ФОЛИАНТ, 2003; 432 с.
11. Царегородцев А.Д., Викторов А.А., Османов И.М. Экологическая педиатрия / М.: Триада-Х, 2011; 328 с.
12. Ада Г. Вакцины, вакцинация и иммунный ответ. Пер. с англ. / М.: Медицина, 2002; 344 с.

VACCINATION WITH THE RUSSIAN INFLUENZA VIROSOME-FORMULATED VACCINE ULTRIX® IN ADULTS 18–60 YEARS OF AGE

Professor I. Feldblyum, MD; A. Polushkina, Candidate of Medical Sciences; Professor N. Vorobyeva, MD
Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy

This prospective randomized clinical observation of 18–60-year-old adults vaccinated with the Russian influenza split virosome-formulated inactivated vaccine Ultrix® has evaluated its reactogenicity, safety, immunogenicity, and preventive efficacy. The vaccine shows high safety profile, low reactogenicity, sufficient immunogenicity, and high preventive efficacy.

Key words: influenza virosome-formulated vaccine Ultrix®, reactogenicity, safety, immunogenicity, preventive efficacy.