

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, ИММУНОГЕННОСТЬ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ****Е. В. Михайлова, А. Е. Яшина, А. В. Романовская, Н. Ф. Хворостухина***Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава РФ*

В статье представлены результаты исследования безопасности, иммуногенности и клинической эффективности отечественной противогриппозной вакцины нового поколения «Ультрикс®» у детей, проведенной в эпидемический сезон 2014—2015 гг. Показана ареактогенность, высокая иммуногенность и клиническая эффективность вакцины. Полученные результаты дают основания рекомендовать вакцину «Ультрикс®» для ежегодной профилактической вакцинации различных групп детского населения против гриппа.

Ключевые слова: вакцина, вакцина противогриппозная «Ультрикс®», вакцинопрофилактика, иммунитет, иммуногенность, дети, грипп, безопасность.

**CLINICAL EFFECTIVENESS, SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF THE RUSSIAN
NEXT GENERATION SEASONAL INFLUENZA VACCINE****E. V. Mikhailova, A. E. Yashina, A. V. Romanovskaya, N. F. Khvorostukhina***Razumovsky's Saratov State Medical University of the Russian Ministry of Public Health*

The article presents the results of the study undertaken to evaluate the safety, immunogenicity and clinical effectiveness of Ultrixs, the Russian next generation seasonal influenza vaccine, in children who received vaccination for influenza between 2014 and 2015. The study disclosed reactogenicity, high immunogenicity and clinical efficacy in recipients of the next generation seasonal influenza vaccine. The data indicate that Ultrixs is useful in preventing influenza in children of different ages.

Key words: vaccine, Ultrixs influenza vaccine, preventive vaccination, immunity, immunogenicity, children, flu, safety.

Ежегодно гриппом болеют сотни тысяч человек в России и миллионы — в мире. Особую категорию составляют дети, у которых наиболее высок риск возникновения тяжелых синдромов (нейротоксикоз, судорожный синдром) и бактериальных осложнений, которые определяют тяжесть, длительность и исход заболевания [2].

В 2014 г. ОРВИ множественной и неуточненной этиологии переболело 20 % населения Российской Федерации. Заболеваемость гриппом в 2014 г. составила 9,04 на 100 тыс. населения, что привело к экономическим потерям в 293 939 700 рублей. На основании результатов типирования установлено, что, как и в прошлом сезоне, большинство возбудителей относилось к серотипу A/H3N2 — 57 %, 24 % составили вирусы гриппа A/H1N1pdm09, вирусы гриппа B — 16 %, нетипируемые вирусы гриппа A — 3 % [4].

В России в Национальный календарь прививок включена ежегодная вакцинация детей против гриппа, с 2014 г., согласно приказу Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» введена вакцинация беременных женщин.

В 2014 г. привито против гриппа 42,37 млн. человек (в 2012 — 37,74 млн, а в 2013 — 39,71 млн), что составило лишь 29,6 % населения страны. Более трети от числа привитых это — дети. При анализе зарегистрированных летальных исходов от гриппа установлено, что практически все умершие от гриппа в 2014 г.

не были привиты, при этом многие из них относились к группам риска [4].

В практике здравоохранения применяются живые, инактивированные расщепленные и субъединичные вакцины. Последние наиболее безопасны по сравнению с цельновирионными и живыми и именно поэтому предпочтительны для вакцинации детей [5].

По данным ВОЗ, среди школьников отмечается относительно значительная заболеваемость гриппом и частое тяжелое клиническое течение гриппа среди самых младших возрастных групп. Более того, после проведения иммунизации детей в Японии, Российской Федерации и Соединенных Штатах наблюдался значительный коллективный иммунитет среди неиммунизированных слоев населения. [7].

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что массовая вакцинация детей против гриппа может существенно снизить заболеваемость невакцинированных членов семей, а также невакцинированной популяции в целом [1]. Это способствует снижению смертности от гриппа и его осложнений у беременных, а также уменьшению заболеваемости гриппом и другими заболеваниями, возникающими как осложнение гриппозной инфекции, у невакцинированных беременных женщин.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение иммуногенности и переносимости вакцины «Ультрикс®», а также анализ заболеваемости ОРВИ и гриппа среди привитых данной вакцины.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

«Ультрикс®» — вакцина гриппозная инактивированная расщепленная, раствор для внутримышечного введения (Регистрационное удостоверение ЛСР № 001419108 от 11.03.2008 г.), представляет собой смесь высокоочищенных протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А (H₁N₁ и H₃N₂) и типа В.

В 1 дозе (0,5 мл) содержатся вирусы гриппа, культивированные на куриных эмбрионах, инактивированные, расщепленные, представленные штаммами, эквивалентными следующим:

А (H₁N₁) — (15 ± 2,2) мкг ГА;

А (H₃N₂) — (15 ± 2,2) мкг ГА;

В — (15 ± 2,2) мкг ГА.

Не содержит консервант.

Вакцина соответствует рекомендациям ВОЗ по штаммовому составу вакцин на сезон 2014—2015 годов для Северного полушария. Разрешено использование с 6 лет без ограничения возраста.

Общее количество вакцинированных вакциной «Ультрикс®» — 500 детей (от 6 до 18 лет), посещающие школьные образовательные учреждения в г. Саратов и 27 детей с хронической неврологической патологией из психоневрологического интерната «Южное Бутово» (г. Москва).

Иммуногенность вакцины оценивали по критериям МУ 3.3.2.1758-03 2003 и СРМР ЕМЕА (критериям Комитета Патентованных Медицинских Продуктов), СРМР/EWP/1045/01 [3, 6]. Использовали реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) для исследования парных сывороток привитых детей, взятых в день иммунизации и спустя 27 дней, 95 дней и 201 день после иммунизации. Оценку антигенной активности вакцин проводили по числу приростов титров антител в 4 и более раза, динамике величин средних геометрических титров антител (СГТ).

Проведен забор парных сывороток крови у 26 детей для оценки иммуногенности вакцины «Ультрикс®». Изучен прирост антител в парных сыворотках 26 детей на 27, 95 и 201 день от вакцинации.

Оценка переносимости вакцины «Ультрикс®» проводилась в первые 30 мин и далее в последующие 48 часов после вакцинации для выявления нежелательных явления (НЯ) или серьезных нежелательных явлений (СНЯ) у всего привитого контингента (527 человек). Общая реакция на введение вакцины оценивалась по температурной реакции, нарушению общего состояния (неудовлетворительное самочувствие, головная боль, тошнота), а также на основе симптомов, характерных для гриппозной инфекции (насморк, кашель, гиперемия зева и пр.). Повышение температуры тела до 37,5 °С свидетельствовало о слабой общей реакции, от 37,6 °С до 38,5 °С — средней, с выше 38,6 °С — сильной.

Был проведен анализ заболеваемости ОРВИ детей школьного возраста, иммунизированных вакциной «Ультрикс®» в период с октября 2014 г. по март 2015 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью оценки иммуногенности вакцины «Ультрикс®» у привитых детей от 6 до 12 лет [средний возраст (7,76 ± 2,6) лет] изучен прирост антител в парных сыворотках 26 детей на 27, 95 и 201 день от вакцинации к вирусам А(H1N1) pdm09, А(H3N2) и В, результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Процент 4-кратного прироста титра антител к трем подтипам вирусам гриппа в парных сыворотках крови детей, привитых вакциной «Ультрикс®»

Число парных сывороток с титром в 1 сыворотке		Процент 4-кратного и более прироста титра антител к вирусам гриппа		
< 1 : 10— 1 : 320	≤ 1:20	А(H3N2)	А(H1N1)pdm09	В
26		14 (53,8 %)	18 (69,2 %)	10 (38,5 %)

Примечание. Критерии СРМР больше 40 %.

В результате проведенных исследований парных сывороток привитых детей установлена высокая иммуногенная активность вакцины (таблица 1) к трем компонентам вакцины.

Уровень сероконверсии и кратность нарастания титра антител у серонегативных детей (исходный титр антител к вакцинным штаммам не более 1 : 20) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Уровень сероконверсии и кратность нарастания титра антител у детей (серонегативных лиц с исходным титром не более 1 : 20)

Подтип вируса	Количество сывороток	Из них с 4-кратным приростом, %	Кратность прироста антител
А (H3N2)	8	6 (75,0)	11,3
А (H1N1)	15	13 (86,6)	11,4
В	23	10 (43,5)	6,0

Примечание. Критерии СРМР больше 40 %.

Уровень сероконверсии и кратность прироста антител к вирусам гриппа к вакцинным штаммам гриппа А и В соответствуют критериям СРМР.

Кратность прироста СГТ антител в сыворотках крови детей с исходным титром < 1 : 10—1 : 320 для вирусов гриппа А (H1N1) pdm09, А (H3N2) и В составила 4,74, 3,37, 2,01 соответственно. СГТ антител к вакцинным штаммам вируса гриппа А H3N2 и H1N1pdm09 соответствовала критериям СРМР, для вакцинного штамма вируса гриппа В кратность прироста СГТ антител была несколько ниже критерий СРМР.

Кратность прироста СГТ антител в сыворотках крови детей с исходным титром не более 1:20 для вирусов гриппа А (H1N1) pdm09, А (H3N2) — 5,65, 4,14, 2,52 соответственно, что соответствовало критериям СРМР.

Проведена оценка средней геометрической титра антител в парных сыворотках у детей с исходным титром < 1:10—1:320, а также с исходным титром не более 1:20 в день вакцинации, через 27, 95 и 201 день после вакцинации. Сравнительные данные СГТ антител в парных сыворотках крови привитых вакциной «Ультрикс®» представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

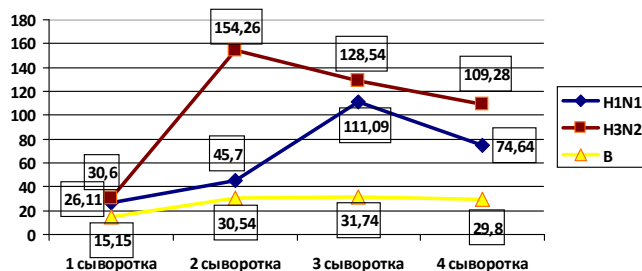


Рис. 1. Сравнительные данные СГТ антител в парных сыворотках крови привитых вакциной «Ультрикс®» (с исходным титром < 1:10-1:320.)

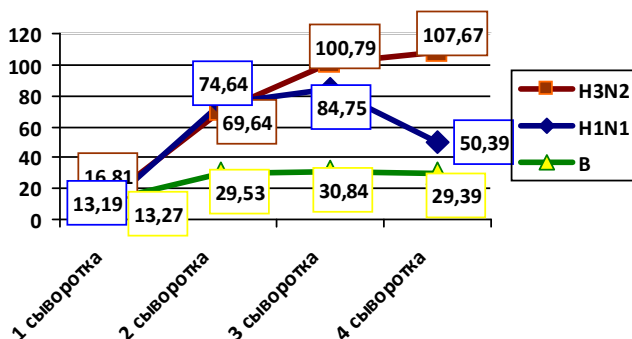


Рис. 2. Сравнительные данные СГТ антител в парных сыворотках крови привитых вакциной «Ультрикс®» (с исходным титром не более 1:20)

Из представленных данных на рис. 1 и 2 следует, что к вакцинному штамму вируса гриппа А (H3N2), А (H1N1) pdm09 СГТ антител находится на высоком уровне на 27, 95, 201 день после вакцинации.

Таким образом, иммуногенная активность изучаемой вирусомальной вакцины «Ультрикс®» соответствует отечественным и международным требованиям к вакцинам; доказано сохранение у привитых детей специфического иммунитета на защитном уровне в течение 201 дня после вакцинации.

Нами проводилось наблюдение за 500 детьми в течение 6 месяцев с октября 2014 г. по март 2015 г. Поствакцинальных осложнений не было выявлено. Все дети были обследованы вирусологически (методом ПЦР), исследования проводились в лаборатории ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора. Грипп не был подтвержден ни у одного ребенка. Всего заболело 5,2 % детей, большая часть в период с де-

кабря 2014 г. по февраль 2015 г. Всем детям был поставлен диагноз ОРВИ. Тяжелых форм не наблюдалось. ОРВИ в 30,8 % протекала в среднетяжелой форме, в 69,2 % — в легкой форме. Заболевание начиналось остро, с повышения температуры тела. У 53,8 % заболевших температура тела сохранялась на субфебрильных и фебрильных цифрах свыше 3 дней. Также у больных наблюдались различные катаральные явления со стороны верхних и нижних дыхательных путей. Так у 69,1 % больных отмечались поражения верхних дыхательных путей (в 30,7 % — фарингит, 38,4 % — ринофарингит), у 30,7 % заболевших — поражение нижних дыхательных путей (бронхит). Все больные лечились амбулаторно.

В ходе наблюдения за 527 детьми не выявлено местных и общих реакций на введение препарата «Ультрикс®», что еще раз подтверждает ее ареактогенность и хорошую переносимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлена высокая иммуногенная активность вакцины «Ультрикс®».
2. Максимальный прирост СГТ антител к вакцинным штаммам вируса гриппа А выявлен через 27 дней после вакцинации. Доказано сохранение протективного уровня антител ко всем трем вакцинным штаммам вирусов гриппа не менее 201 дня после вакцинации.
3. Применение вакцины приводит к отсутствию заболеваемости гриппом у привитых, а также к снижению тяжести и длительности течения ОРВИ.
4. Вакцина Ультрикс® является ареактогенным профилактическим препаратом.
5. Полученные результаты дают основания рекомендовать вакцину Ультрикс® для ежегодной профилактической вакцинации гриппа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гендон Ю. 3. Массовая вакцинация детей снижает заболеваемость гриппом невакцинированного населения. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/massovaya-vaktsinatsiya-detey-snizhaet-zabolevaemost-grippom-nevaktsinirovannogo-naseleniya> (дата обращения 02 февраля 2016)
2. Михайлова Е. В., Зайцева И. А. Малюгина Т. Н. и др. Грипп у детей и беременных: этиология, патогенез, особенности клинического течения и лечения: учеб. пособие — Саратов : Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2014. — 3 с.
3. Методы определения качества иммунобиологических препаратов для профилактики гриппа // Метод. указания МУ 3.3.2.1758-03. — М., 2003
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. [Электронный ресурс] — Режим доступа http://rospotrebнадзор.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf (дата обращения 01 февраля 2016)

5. Харит С. М., Черняева Т. В., Начарова Е. П. Изучение переносимости и безопасности современной вакцины Гриппол плюс у детей разного возраста // РМЖ (Русский медицинский журнал). — 2009. — № 15. [Электронный ресурс] — Режим доступа http://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Izuchenie_perenosimosti_i_bezopasnosti_sovremennoy_vakciny_Grippol_plus_u_detey_raznogo_vozrasta/#ixzz4DO4bDyEJ (дата обращения 1 февраля 2016)

6. 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

7. Influenza vaccines. Who position paper . — Weekly epidemiological record, WEEKLY, No. 33, 19 august, 2005. —

http://www.who.int/immunization/influenza_Russian.pdf?ua=1
(01 February 2016)

Контактная информация

Михайлова Елена Владимировна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н. Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Минздрава России; главный внештатный специалист по инфекционным болезням детского возраста Поволжского федерального округа, e-mail: evm808@mail.ru