Отечественная вакцина нового поколения для профилактики гриппа

О. В. ШАМШЕВА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

В статье представлены данные по конструированию различных гриппозных вакцин, а также по безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности новой отечественной виросомальной противогриппозной вакцины УЛЬТРИКС®. Показано, что вакцина является высокоиммуногенным профилактическим препаратом и может быть рекомендована для ежегодной профилактической вакцинации детей и взрослых против гриппа, в первую очередь лиц повышенного риска инфицирования и заболеваемости гриппом и ОРВИ, лиц старше 60 лет, а также лиц, имеющих вторичные иммунодефицитные состояния.

Ключевые слова: грипп, вакцина, виросомы, вакцинопрофилактика

New Generation Domestic Vaccine for Prophylaxis of Flu

O. V. Shamsheva

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The article presents data on the design of different influenza vaccines, as well as safety, immunogenicity and efficacy of a new national preventive virosomal vaccine ULTRIXS®. It is shown that the vaccine is high-immunogenic preventive medications and may be recommended for annual preventive vaccination of children and adults against influenza, primarily of persons at higher risk of infection and the incidence of influenza and SARS, people older than 60 years, and persons with secondary immunodeficiency states.

Keywords: flu, vaccine, virosomes, vaccination

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна — д. м. н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней у детей № 2 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Морозовская детская городская клиническая больница; г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., дом 1, кафедра инфекционных болезней у детей № 2; (499) 236-01-55; ch-infection@mail.ru

Shamsheva Olga — DMS, Professor of department of infection diseases in children; Russian National Research Medical University; (499) 236-01-55; ch-infection@mail.ru

УДК 616.914-08:615.37

Впервые вакцина против гриппа была разработана русским вирусологом, бактериологом А. А. Смородиным и включала в себя живые аттенуированные штаммы вирулентных вирусов гриппа, длительно пассированных в куриных эмбрионах [1]. Впоследствии им же была создана живая вакцина из вирулентных штаммов вируса гриппа, длительно пассированных при пониженной температуре в культуре ткани. К слову сказать, таким же путем были получены вакцинные штаммы для вакцин против кори, краснухи и паротита [2]. В 1950 году Джонатаном Солком путем выращивания вируса гриппа в куриных эмбрионах с последующей инактивацией и очисткой была получена первая инактивированная цельновирионная вакцина против гриппа, которая не нашла широкого распространения в связи с высокой реактогенностью. В настоящее время используются усовершенствованные инактивированные вакцины, а именно расщепленные, когда цельные вирионы разрушаются детергентами, или субъединичные, из которых после разрушения выделяются только гемагглютинин и нейраминидаза — белки, к которым синтезируются антитела.

Следующим этапом на пути создания инактивированных вакцин стал генно-инженерный метод, в частности и для получения гриппозных вакцин. Была предпринята попытка объединить два гена: ген из вируса гриппа, кодирующий гемагглютинин, и ген из бактерии, кодирующий белки бактериального жгутика. Объединенные гены вводили в систему, продуцирующую белок, состоящий из гемагглютинина и белка бактериального жгутика. Опыты, проведенные в эксперименте и на людях, выявили высокую иммуногенность препарата, в том числе и при введе-

нии очень малой дозы, что позволяет полагать, что такая вакцина окажется высокоэффективной для профилактики гриппа [3]. Следует отметить, что на сегодняшний день уже созданы 2 генно-инженерные вакцины, с успехом применяющиеся во всем мире: против гепатита В и рака шейки матки, вызываемого вирусами папилломы человека в 1984 году [4]. В обеих вакцинах метод основан на выделении гена, кодирующего наружный белок вируса, и встраивании его в геном пекарских дрожжей, вследствие чего продуцируется большое количество вирионподобных частиц, сходных по морфологии с вирусом, но не содержащих вирусной ДНК.

Определенный интерес вызывает использование генно-инженерного метода при создании живых противогриппозных вакцин, в которых вакцинные штаммы приходится часто менять из-за высокой изменчивости вируса, что является их недостатком. Известно, что вирусы, имеющие сегментированный геном, могут быть аттенуированы путем генной реассортации, являющейся формой генетической рекомбинации, наблюдаемой у РНК вирусов. Метод заключается в аттенуации вируса донора последовательным пассированием вируса в куриных эмбрионах. Аттенуированные для человека штаммы могут быть использованы для рекомбинации с эпидемическими штаммами. Живые гриппозные реассортантные вакцины содержат как гены от нового антигенного штамма, кодирующие гемагглютинин и нейраминидазу, так и гены от аттенуированного штамма-донора.

Реассортантным путем из культуральных аттенуированных ротавирусов крупного рогатого скота и обезьян были созданы живые (реассортантные) вакцины против

ротавирусной инфекции человека. В случае с реассортантным вирусом, приготовленным на базе вируса обезьян, от ротавируса человека был взят только один ген, кодирующий главный протективный белок VP7, к которому образуются нейтрализующие антитела [5].

Одним из направлений в области разработки современных вакцин является метод, основанный на использовании клеточных линий, что позволяет быстро получать штаммы; этот метод безопасен, так как рост вирусов происходит в среде, не содержащей белка и сыворотки, что свидетельствует о высокой степени очистки вакцины. Для доставки антигенов и/или в качестве носителей терапевтических веществ используются виросомы, которые представляют собой комплексы, состоящие из липидов и как минимум одного белка вирусной оболочки, которые получают *in vitro*. Липиды либо выделяют из яиц или растений, либо получают искусственно, а часть липидов получают из того же вируса, из которого получен белок оболочки. В сущности, виросомы представляют собой восстановленные (реконструированные) пустые вирусные оболочки без нуклеокапсида, содержащего генетический материал вируса (вирусов). Виросомы не способны к самовоспроизведению и являются всего лишь пузырьками, обладающими способностью к слиянию. Функциональность таких виросом заключается в том, что активность их мембран в отношении слияния весьма сходна с требующей низких значений pH способностью интактного вируса вызывать слияние мембран, которую обеспечивает исключительно вирусный белок слияния. Как и вирусы, виросомы быстро интернализуются в клетки посредством эндоцитоза или путем слияния с клеточной мембраной. Данный процесс обеспечивает процессирование и презентацию антигенов иммунокомпетентным клеткам. Происходит активация продуцирования цитокинов Т-лимфоцитами, что в свою очередь стимулирует продуцирование больших количеств специфичных антител В-лимфоцитами. Более того, также происходит стимуляция В-лимфоцитов в результате прямого взаимодействия с комплексом антиген-виросома.

Виросомы являются высокоэффективными системами адъювант/переносчик в современной вакцинации/терапии, обладающими отличными характеристиками в качестве средств доставки антигена и высоким иммуногенным потенциалом, в то же время позволяющими минимизировать риск возникновения побочных эффектов. Кроме того, виросомы обладают эффектом адъюванта (WO 92/19267), эффектом транс-адъюванта (заявка на европейский патент EP 05027624) и неспецифичным иммуностимулирующим (Европейский патент на изобретение EP 06027120) эффектом.

К представителям вакцин последнего поколения относится новая отечественная противогриппозная вакцина УЛЬТРИКС®.

УЛЬТРИКС® — инактивированная виросомальная вакцина, в состав которой входят иммуностимулирующие реконструированные виросомы вируса гриппа (IRIV), представляющие собой сферические однослойные пузырьки со средним диаметром 150 нм, состоящие из ли-

пидного бислоя, в который встроены функциональные гликопротеины вирусной оболочки — гемагглютинин (HA) и нейраминидаза (NA). Биологически активный гемагглютинин не только придает структурную стабильность и гомогенность составам, содержащим виросомы, но и вносит значительный вклад в иммунологические характеристики, поскольку обеспечивает сохранение способности вируса вызывать слияние. Гликопротеин гемагглютинин оболочки вируса гриппа специфичным образом направляет виросомы к антигенпрезентирующим клеткам (АПС) и опосредует слияние с мембраной их эндосом. Данный процесс обеспечивает процессирование и презентацию антигенов иммунокомпетентным клеткам. Происходит активация продуцирования цитокинов Т-лимфоцитами, что, в свою очередь, стимулирует продуцирование больших количеств специфичных антител В-лимфоцитами. Более того, также происходит стимуляция В-лимфоцитов в результате прямого взаимодействия с комплексом антиген-виросома.

Состав вакцины УЛЬТРИКС®

В соответствии с рекомендациями ВОЗ в 1 дозе (0,5 мл) вакцины содержатся вирусы гриппа, культивированные на куриных эмбрионах, инактивированные, расщепленные, представленные штаммами вируса гриппа А (H1N1) — $15 \pm 2,2$ мкг HA; А (H3N2) — $15 \pm 2,2$ мкг HA, В — $15 \pm 2,2$ мкг HA. Штаммовый состав ежегодно пересматривается и соответствует рекомендациям ВОЗ для Северного полушария и решению Комиссии по гриппозным вакцинам и диагностическим штаммам МЗ России по составу гриппозных вакцин на предстоящий эпидемический сезон.

Вакцина УЛЬТРИКС® вводится однократно внутримышечно детям с 6 лет и взрослым от 18 до 60 лет и старше. Выпускается в шприцах по 1 дозе (0,5 мл). Хранится при температуре 2–8 °С. Срок годности — 12 месяцев. Не содержит консервантов.

Безопасность вакцины УЛЬТРИКС®

Вакцина прошла все этапы доклинических и клинических исследований у взрослых от 18 до 60 лет [6]. При этом не было выявлено случаев заболевания гриппом в эпидемический сезон. Вакцина не только предупреждала развитие гриппа, но и снижала тяжесть течения ОРВИ. В клиническом исследовании у детей от 6 лет, привитых вакциной УЛЬТРИКС®, также отсутствовали реакции, не наблюдалось влияния препарата на показатели общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, уровень IgE в сыворотке крови [7].

В ходе клинического исследования на 1286 добровольцах, включая пожилых, а также детей от 6 лет, проведенного на базе НИИ гриппа в 2007, 2008 и 2010 гг. и Пермской государственной академии им. акад. Е. И. Вагнера в 2011 г., установлена хорошая переносимость и безопасность вакцины во всех возрастных группах, не выявлено ни одного нежелательного явления, связанного с вакцинацией [8]. Вакцинация не сопровождалась повышением продукции общего IgE, более того, отмечено ее снижение у лиц с латентной сенсibilизацией, что свидетельствует об отсутствии аллергизирующего действия

вакцины. Показано, что вакцина по безопасности и эффективности не уступает зарубежным аналогам у детей в возрасте до 6 лет. Так, в сравнительном мультицентровом открытом рандомизированном исследовании у детей 6—18 лет установлена высокая профилактическая эффективность вакцины УЛЬТРИКС®: за 3-месячный период наблюдения в поствакцинальном периоде только в 3,3% случаев у привитых вакциной Ультрикс® и в 6,8% случаев у привитых вакциной Ваксигрип были зарегистрированы заболевания ОРВИ, которые во всех случаях имели легкое течение. В периоде наблюдения не было зарегистрировано общих поствакцинальных реакций, осложнений, серьезных нежелательных явлений, что свидетельствовало о схожем профиле безопасности вакцин УЛЬТРИКС® и Ваксигрип [8]. Аналогичное исследование, проведенное у детей 6—12 лет, показало хорошую переносимость, безопасность, высокую иммуногенность отечественной вакцины, сопоставимую с препаратом иностранного производства. Выявленные изначально высокие уровни общего IgE в обеих группах детей к 21-му дню поствакцинального периода достоверно снижались в 1,8 раза после иммунизации вакциной УЛЬТРИКС® и в 1,4 раза — после иммунизации вакциной иностранного производства [7].

Иммуногенность вакцины УЛЬТРИКС®

В доклинических исследованиях доказана высокая иммуногенность отечественной вакцины УЛЬТРИКС® у детей старше 6 лет и здоровых добровольцев от 18 до 60 лет, что подтверждается высоким уровнем сероконверсии к вирусу гриппа А (H1N1) — до 94%, А (H3N2) — до 86%, В — до 90% [8]. Отличительной особенностью вакцины Ультрикс® является презентация антигенов вируса гриппа в виде псевдовиральных частиц диаметром 80—180 нм. Наличие псевдовиральных частиц в составе готовой лекарственной формы вакцины стимулирует развитие не только гуморального, но и клеточного звена иммунного ответа, что способствует формированию более длительного и стойкого иммунитета к гриппозной инфекции. При сравнительном изучении гриппозных вакцин рядом авторов отмечено, что виросомальные вакцины индуцируют более высокий иммунный ответ и более длительную циркуляцию протективных антител в организме, по сравнению с традиционными субъединичными и расщепленными вакцинами, что позволяет рассматривать виросомы как адъювант, усиливающий иммунный ответ. Так, через 6 мес. после вакцинации число лиц с защитными титрами антител составило 81,3, 61,5 и 47,3% соответственно к вирусу гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В. В клинических испытаниях изучение иммуногенности вакцины у 100 здоровых добровольцев выявило 4-кратное нарастание титров антител к вирусу гриппа А (H1N1) у 77%, к А (H3N2) — у 61% и к вирусу гриппа В — у 71% привитых. Спустя 6 мес. после однократной вакцинации показатели иммуногенности сохранялись на достаточно высоком уровне, доля лиц с 4-кратным нарастанием титра антител составила 68,1, 51,6 и 62,6% соответственно [9]. В период пандемии гриппа (сезон 2010 г.) показатели иммуногенности вакцины УЛЬТРИКС® были сопоставимы с вакци-

ной иностранного производителя, а по некоторым показателям превосходили ее [9]. Так, у детей с исходным титром антител < 1 : 20 уровень сероконверсии к вирусу гриппа А/Калифорния (H1N1) был в 2 раза выше, чем у привитых зарубежной сплит-вакциной, что позволило в пандемическом сезоне создать лучшую защиту против высокопатогенного вируса гриппа.

Заключение

Необходимо отметить, что эффективность гриппозных вакцин во многом зависит от количества вакцинированных в группе людей. В свое время еще А. А. Смородинцев обращал внимание на роль коллективного иммунитета в развитии эпидемического процесса при гриппе. Защитная эффективность современных противогриппозных вакцин должна быть не менее 70%, в том числе и у пожилых людей. При этом условии снижается уровень заболеваемости, в том числе у остального невакцинированного населения.

Уменьшению бремени сезонного гриппа способствует проведение научных исследований и разработок в области создания более действенных и эффективных вакцин, которые способны вызывать формирование иммунитета после одной дозы и/или индуцировать длительный иммунитет к широкому спектру штаммов как сезонного, так и пандемического гриппа. По мнению экспертов ВОЗ, идеальной противогриппозной вакциной является вакцина со следующими свойствами:

- безопасная и обеспечивающая надежную защиту среди лиц всех целевых групп, включая детей грудного возраста, пожилых людей, беременных женщин и людей с ослабленным иммунитетом;
- относительно дешевая;
- эффективная, вызывающая выработку иммунитета после одного введения минимальной дозы антигена, в т.ч. благодаря введению в состав вакцин адъювантов, обеспечивающих более выраженный и длительный иммунный ответ на вакцинацию;
- термостабильная;
- обеспечивающая защиту, минимум в течение одного года, включая защиту против вирусов с антигенным дрейфом.

Для решения поставленных задач ВОЗ рекомендует расширение уже существующих производственных возможностей, создание новых производств вакцин в странах и регионах, где такое производство отсутствует, использование существующих, создание и внедрение новых высокопродуктивных технологий, позволяющих значительно расширить производство гриппозных вакцин в случае пандемии.

Таким образом, в настоящее время в мире существует самый большой набор разных по конструкции гриппозных вакцин. Отечественная гриппозная вакцина последнего поколения УЛЬТРИКС® индуцирует высокий иммунный ответ и более длительную циркуляцию протективных антител в организме, по сравнению с традиционными субъединичными и расщепленными вакцинами. Проведенные исследования по изучению эффективности и безопасности отечественной гриппозной вакцины последнего поколения УЛЬТРИКС® подтверждают ее ареактоген-

ность и высокую профилактическую эффективность. Вакцина УЛЬТРИКС® может быть рекомендована для ежегодной профилактической вакцинации детей от 6 лет и взрослых против гриппа, в первую очередь лиц повышенного риска инфицирования и заболеваемости гриппом и ОРВИ, лиц старше 60 лет, а также лиц, имеющих вторичные иммунодефицитные состояния.

Литература:

1. Смородинцев А.А. Грипп и его профилактика. - М.; 1984.
2. Гендон Ю.З. Высокая эффективность и безопасность вирусных вакцин и бездоказательная критика // Вопросы вирусологии. — № 6. — Ноябрь-декабрь. — 2013. — С. 5—13.
3. Hofstater T. Hemagglutinin-flagellin vaccine promising new approaches to seasonal and pandemic influenza vaccines. In: Symposium «Seminar virus vaccines». — 30 April. — 2011.
4. Emini E., Ellis R., Miller W. et al. Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine. Infect. — 1986. — 13 : 3—9; Zur hausen, de Viller E. Human papillomaviruses // Ann. Rev. Microbiol. — 1994. — 48 : 427—37.
5. Van Damme P., Giaguinto C., Huet F. et al. Multicenter-prospective study of the burden of rotavirus acute gastro enteritis in Europe 2004—2005: the REVEAL study // J. Infect. Dis. — 2007. — 195 : 4—16.
6. Фельдблюм И., Полушкина А., Воробьева Н. Иммунизация взрослых 18—60 лет отечественной гриппозной виросомальной вакциной УЛЬТРИКС® // Врач. — 2014. — 9 : 54—56.
7. Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В. и др. Эпидемиологическая значимость вакцинопрофилактики гриппа. Отечественная противогриппозная вакцина последнего поколения // Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы. — 2014. — 4 : 43—51.
8. Никоноров И., Максаква В., Фельдблюм И., и др. Отечественный препарат последнего поколения для профилактики гриппа // Врач. — 2014. — 3 : 1—6.
9. Костинов М., Тарасова А. Клиническая и иммунологическая эффективность виросомальной противогриппозной вакцины Ультрикс // Врач. — 2014. — 8 : 58—61.

References:

1. Smorodintsev A.A. Gripp i ego profilaktika. [Influenza and its prevention] M.; 1984. (In Russ).
2. Gendon Yu.Z. Vyisokaya effektivnost i bezopasnost virusnykh vaksin i bezdokazatel'naya kritika [High efficiency and safety of viral vaccines and unsubstantiated criticism] // Voprosy Virusologii, №6, noyabr-dekabr, 2013. S. 5—13. (In Russ).
3. Hofstater T. Hemagglutinin-flagellin vaccine promising new approaches to seasonal and pandemic influenza vaccines. In: Symposium «Seminar virus vaccines». 30 April 2011.
4. Emini E., Ellis R., Miller W. et al. Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine. Infect. 1986; 13: 3—9; Zur hausen, de Viller E. Human papillomaviruses // Ann. Rev. Microbiol. 1994; 48: 427—37.
5. Van Damme P., Giaguinto C., Huet F. Et al. Multicenter-prospective study of the burden of rotavirus acute gastro enteritis in Europe 2004—2005: the REVEAL study // J.Infect. Dis. 2007; 195: 4—16.
6. Feldblyum I., Polushkina A., Vorobeva N. Immunizatsiya vzroslykh 18—60 let otechestvennoy grippoznoy virosomalnoy vaksinoy ULTRIKS® [Immunization of adults 18—60 years of national influenza vaccine virosomal ULTRIKS®.] // Vrach. 2014; 9: 54—56. (In Russ).
7. Selkova E.P., Grenkova T.A., Gudova N.V., i dr. Epidemiologicheskaya znachimost vaksinoprofilaktiki grippa. Otechestvennaya protivogrippoznaya vaksina poslednego pokoleniya [Epidemiological importance of vaccine prophylaxis of influenza. Domestic influenza vaccine last generation] // Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni, Aktualnyye Voprosy. 2014; 4: 43—51. (In Russ).
8. Nikonov I., Maksakova V., Feldblyum I., i dr. Otechestvennyy preparat poslednego pokoleniya dlya profilaktiki grippa [Domestic drug last generation for the prevention of influenza.] // Vrach. 2014; 3: 1—6. (In Russ).
9. Kostinov M., Tarasova A. Klinicheskaya i immunologicheskaya effektivnost virosomalnoy protivogrippoznoy vaksiny Ultriiks [Clinical and immunological efficacy virosomal vaccine Ultriiks] // Vrach. 2014; 8: 58—61. (In Russ).

Вакцинопрофилактика ветряной оспы у детей закрытых детских учреждений

Л. А. ЛИТЯЕВА¹, О. В. КОВАЛЁВА¹, Л. А. МИРОШНИКОВА²

ГБОУ ВПО ОрГМА МЗ РФ¹, Оренбург, ГБУЗ Оренбургский областной дом ребенка²

В работе представлены результаты изучения особенностей течения ветряной оспы у детей, госпитализированных в Оренбургскую Областную клиническую инфекционную больницу за период 2010—2013 гг. с динамикой показателей их количества по годам, структурой возрастного состава и осложнений, а также характеристика вспышки ветряной оспы в Областном доме ребенка с оценкой эффективности проведенной вакцинопрофилактики против ветряной оспы в данном учреждении. Показано, что за период 2010—2013 гг. число детей, госпитализированных в стационар, и частота встречаемости осложнений ежегодно возрастает. В эпидемический процесс ветряной оспы в доме ребенка было вовлечено 57 из 66 детей, продолжительность вспышки составила 128 дней. Вакцинация против ветряной оспы детей данного учреждения была высокоэффективной.

Ключевые слова: дети, ветряная оспа, клиника, осложнения, вакцинопрофилактика

The Vaccination of the Children with the Varicella in the Closed Child Care Centers

L. A. Lityaeva¹, O. V. Kovalyova¹, L. A. Miroshnikova²

State Educational Institution of Higher Vocational Training Health Ministry¹,
Municipal Budget Institution of Health Orenburg Region «Child House»²

The results of the search of the features during the child chickenpox hospitalized in the Orenburg Regional Clinic (infection hospital) during the period of time from 2010 to 2013 shows the dynamic objectives and their amount during this period of time, the structure of the main composition and complications, and also the characteristic of the breakout of the chickenpox in the Regional Child House with the mark of efficiency provided by vaccination against the chickenpox in this institution. It is declared, that during the period the number of children hospitalized to the stationary and frequency of the complications increasing annually. In the epidemic process of the varicella in the Child House have been involved 57 out of 66 children and the lifetime of the breakout was 128 days. The vaccination against the varicella was highly effective.

Keywords: children, varicella, clinic, complications, vaccination