

УЛЬТРИКС® – ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ВАКЦИНА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА

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

В статье представлены данные 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, дети.

The article presents data on safety, immunizing capacity and prophylactic efficacy of the new influenza virosomal vaccine Ultrix®. The vaccine was proved to be a highly immunogenic preventive medication. Ultrix may be recommended for the annual influenza vaccination in children and adults, particularly in high risk groups for influenza and ARVI, in people over the age of 60 and in patients with secondary immune deficiencies.

Key words: influenza, vaccine, virosomes, preventive vaccination, children.

Иммунизация против гриппа является важным мероприятием общественного здравоохранения в борьбе как с сезонными эпидемиями, так и с пандемическим гриппом. По данным ВОЗ, в мире ежегодно во время эпидемий гриппа и сезонных подъемов заболеваемости другими респираторными инфекциями болеет от 3 до 5 млн человек. Остается высоким риск смерти при гриппе и его осложнениях в старших возрастных группах, причем летальность увеличивается не только от вирус-ассоциированных болезней, но и от неинфекционных заболеваний.

Согласно данным Роспотребнадзора, в эпидсезоне 2013–2014 гг. интенсивность гриппа на территории РФ была невысокой – регистрировался низкий уровень заболеваемости и госпитализации. Тем не менее официально было зарегистрировано 32 летальных случая. Фактором риска смертельных исходов по-прежнему остаются хронические заболевания [1].

ВОЗ рекомендует в качестве усиления мер готовности к ежегодным эпидемиям и пандемии постоянно пополнять запасы гриппозных вакцин. В 2006 г. ВОЗ был принят Глобальный план действий (ГПД) против гриппа, направленный

прежде всего на увеличение производства гриппозных вакцин в мире. Результатом осуществления этого плана стало увеличение производства вакцин против сезонного гриппа с менее чем 500 млн доз в год в 2006 г. почти до 1 млрд доз в конце 2010 г. Одиннадцать развивающихся стран, в т.ч. Бразилия, Вьетнам, Египет, Индия, Индонезия, Иран, Мексика, Республика Корея, Румыния, Сербия и Таиланд, получили международные гранты на создание промышленного производства гриппозных вакцин на своей территории. В настоящее время Индия, Индонезия, Республика Корея и Румыния уже имеют лицензированные противогриппозные вакцины, остальные производители находятся на последней стадии разработки вакцин. Ближайшая цель – к 2015 г. производить вакцину в количестве, достаточном для иммунизации 2 млрд человек. Эта вакцина должна быть доступной на рынке уже через 6 месяцев после передачи производителям штамма для разработки прототипа вакцины. Долгосрочной целью является производство вакцины в количестве, достаточном для иммунизации всего населения планеты.

Уменьшению бремени сезонного гриппа спо-

Контактная информация:

Шамшева Ольга Васильевна – д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней у детей № 2 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9
Тел.: (499) 236-01-55, E-mail: ch-infection@mail.ru
Статья поступила 15.10.14, принята к печати 22.10.14.

способствует проведению 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 в случае пандемии.

Более 50 лет противогриппозные вакцины производят в клетках куриных эмбрионов. Данная методика чрезвычайно длительна и трудоемка. Производство вакцин в эмбрионах занимает до 9 мес от момента выделения нового идентифицированного штамма вируса до получения конечного продукта, что затрудняет решение главной задачи вакцинопрофилактики гриппа – быстрое реагирование на возникновение новых, в т.ч. пандемических штаммов вируса гриппа. Кроме того, методика на основе куриных эмбрионов требует огромных количеств яиц, переноса вирусного изолята в яйца и дополнительной очистки для уменьшения количества примесей эмбриональных белков и минимизации риска возникновения аллергии на альбумины яиц.

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 мини-

мум 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 неспособны 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 интернализируются в клетки посредством эндоцитоза или путем слияния с клеточной мембраной. Данный процесс обеспечивает оптимальное процессирование и презентацию антигенов иммунокомпетентным клеткам. Происходит активация продуцирования цитокинов Т-лимфоцитами, что в свою очередь стимулирует продуцирование больших количеств специфических 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 вакцина УЛЬТРИКС® – инактивированная виросомальная вакцина, содержащая в своем составе вирусоподобные частицы с презентацией поверхностных антигенов вируса гриппа. В основном используемые в вакцине виросомы представляют собой так называемые иммуностимулирующие реконструированные виросомы гриппа (IRIV). IRIV – это сферические однослойные пузырьки со средним диаметром 150 нм, состоящие из липидного бислоя, в основном фосфатидилхолинов (PC) и фосфатидилэтаноламинов (PE). Виросомы IRIV содержат функциональные гликопротеины вирусной оболочки – гемагглютинин (HA) и нейраминидазу (NA) вируса гриппа, встроенные в мембрану, представляющую собой фосфолипидный бислой. 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 НА; А (H3N2) – $15 \pm 2,2$ мкг НА, В – $15 \pm 2,2$ мкг НА. 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.

Технология производства вакцины УЛЬТРИКС® основана на новом подходе разрушения вирионов вируса гриппа с последующей самосборкой виросом после удаления детергента. В процессе расщепления вирионов поверхностные антигены вируса гриппа (НА и NA), внутренние антигены (мембранный белок и рибонуклеокапсид), а также значительная часть липидов вирусной мембраны переводятся в максимально растворимое состояние, образуя виросомы. Виросомы используются в качестве носителя генетического материала вируса и обладают эффектом адъюванта, а также неспецифическим иммуностимулирующим эффектом.

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®

Известно, что инактивированные расщепленные сплит-, субъединичные и виросомальные противогриппозные вакцины слабо реактогенны. В месте введения возможны легкая болезненность, покраснение и слабая инфильтрация; редко возникают общие реакции в виде повышения температуры тела, головной боли, недомогания, миалгий и др. Частота местных и общих реакций зависит от возраста. У детей в возрасте до 5–7 лет они возникают реже, чем у взрослых. На повторное введение инактивированных вакцин реакции возникают реже, чем на первую вакцинацию. Свою безопасность и низкую реактогенность доказала и вакцина УЛЬТРИКС®. Вакцина прошла все этапы доклинических и клинических исследований у взрослых от 18 до 60 лет [2]. 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 и не наблюдалось влияния препарата на показатели общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, уровень IgE в сыворотке крови [3].

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 государствен-

ной 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 [4]. Вакцинация не сопровождалась повышением продукции общего IgE, более того, отмечено ее снижение у лиц с латентной сенсibilизацией, что свидетельствует об отсутствии алергизирующего действия вакцины. Показано, что вакцина по безопасности и эффективности не уступает зарубежным аналогам у детей в возрасте с 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 [4]. 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 [3].

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% [4]. 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, усиливаю-

щий 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 [5]. В период пандемии гриппа (сезон 2010 г.) показатели иммуногенности вакцины УЛЬТРИКС® были сопоставимы с вакциной иностранного производителя, а по некоторым показателям превосходили ее [5]. 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.

Таким образом, проведенные исследования по изучению эффективности и безопасности отечественной гриппозной вакцины последнего поколения УЛЬТРИКС® подтверждают ее ареактогенность и высокую профилактическую эффективность. Являясь высокоиммуногенным профилактическим препаратом, вакцина нового поколения УЛЬТРИКС® 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.

Литература

1. Письмо Роспотребнадзора № 01/7281-14-32 от 30.06.2014 г. «Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2013/2014».

2. Фельдблюм И., Полушкина А., Воробьева Н. Иммунизация взрослых 18–60 лет отечественной гриппозной вирусомальной вакциной УЛЬТРИКС®. *Врач.* 2014; 9: 54–56.

3. 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.

4. Никоноров И., Максакова В., Фельдблюм И. и др. Отечественный препарат последнего поколения для профилактики гриппа. *Врач.* 2014; 3: 1–6.

5. Костинов М., Тарасова А. Клиническая и иммунологическая эффективность вирусомальной противогриппозной вакцины Ультрикс. *Врач.* 2014; 8: 58–61.

РЕФЕРАТЫ

3-МЕСЯЧНЫЙ КУРС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ВЛИЯЕТ НА ФОЛАТНЫЙ СТАТУС И ГОМОЦИСТЕИН, НО НЕ НА КОГНИТИВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Гиповитаминоз В может влиять на когнитивную деятельность у детей раннего возраста. Нами была проверена гипотеза о том, что короткий курс препаратов фолиевой кислоты и витаминов группы В улучшит познавательную деятельность у здоровых детей в популяции с относительно низким фолатным статусом.

1002 ребенка дошкольного возраста обследованы на наличие низкого фолатного статуса. В двойное слепое, рандомизированное, контролируемое исследование включены 150 детей, получавших ежедневно в течение 3 месяцев 220 мкг фолиевой кислоты, 1,1 мг витамина В₂, 0,73 мг витамина В₆, 1,2 мкг витамина В₁₂ и 130 мг кальция, либо только кальция.

Оценивали показатели речевого IQ, кратковременной памяти и скорость обработки данных исходно и после курса лечения. Кроме того, исследован фолатный

и витамин В₁₂ статус, а также уровень плазменного гомоцистеина в подгруппе из 120 пациентов.

По результатам проведенного исследования уровень фолиевой кислоты и гомоцистеина повышается на фоне терапии в сравнении с контрольной группой, однако значимых отличий в когнитивной сфере обнаружено не было.

Краткосрочное повышение фолатного статуса и уровня гомоцистеина у здоровых детей не приводит к улучшению познавательной деятельности.

Rauh-Pfeiffer A, Handel U, Demmelmaier H, et al. Three-month B vitamin supplementation in pre-school children affects folate status and homocysteine, but not cognitive performance. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53 (7): 1445–1456. doi: 10.1007/s00394-013-0647-y. *Epub* 2014 Jan 31.