

А.Н. Миронов¹, А.А. Романова¹, Р.Я. Мешкова², Фельдблюм³, Н.В. Купина¹, Д.С. Бушменков¹, А.А. Цаан¹

¹ НПО «Микроген», Москва

² Клиническая больница № 1, Смоленск

³ Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера

Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности инактивированной моновалентной вакцины у детей

Контактная информация:

Романова Анна Александровна, начальник отдела фармаконадзора НПО «Микроген»

Адрес: 115088, Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, тел.: (495) 790-77-73, e-mail: a.a.romanova@microgen.ru

Статья поступила: 01.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

В НПО «Микроген» разработана вакцина «ПАНДЕФЛЮ» — гриппозная инактивированная субъединичная адсорбированная моновалентная вакцина, штамм А/Калифорния/7/2009 (H1N1)v, предназначенная для специфической профилактики пандемического гриппа у населения разных возрастных групп. Ранее реактогенность, безопасность и иммуногенность вакцины были проанализированы в исследовании на добровольцах в возрасте от 18 до 60 лет. В статье представлены результаты применения вакцины «ПАНДЕФЛЮ» у детей. В ходе исследования, проведенного в 2 клинических центрах, доказаны хорошая переносимость, ареактогенность, безопасность и высокие иммуногенные свойства вакцины.

Ключевые слова: дети, грипп, вирус гриппа А/Н1N1, инактивированная гриппозная вакцина, реактогенность, безопасность, иммуногенность.

11 июня 2009 г., когда было зарегистрировано более 28 тыс. лабораторно подтвержденных случаев гриппа А/Н1N1 в 74 странах, включая 144 случая со смертельным исходом, ВОЗ (на основе фактических данных и научно обоснованных критериев) объявила о наступлении пандемии гриппа [1, 2]. Последующий анализ эпидемиологической ситуации по пандемическому гриппу в мире показал, что в 2009 г. были зарегистри-

рованы 2 волны заболеваемости. В период пика 1-й волны (2-я половина июля — 1-я половина августа 2009 г.) еженедельно регистрировалось от 25 до 30 тыс. лабораторно подтвержденных случаев заболевания. Далее отмечалось снижение заболеваемости с еженедельной регистрацией до 2,5 тыс. случаев. С октября 2009 г. вновь зарегистрирован рост заболеваемости — до 29 тыс. лабораторно подтвержденных случаев

A.N. Mironov¹, A.A. Romanova¹, R.Ya. Meshkova², I.V. Fel'dblyum³, N.V. Kupina¹, D.S. Bushmenkov¹, A.A. Tsaan¹

¹ NPO «Microgen», Moscow

² Clinical Hospital № 1, Smolensk

³ Ye.A. Vagner Perm State Medical Academy

Evaluation of reactogenicity, safety and immunogenicity of inactivated monovalent vaccine in children

NPO «Microgen» developed vaccine «PANDEFLEU» — influenza inactivated subunit adsorbed monovalent vaccine, strain A/California/7/2009 (H1N1), for specific prophylaxis of pandemic influenza in different age groups of citizens. Reactogenicity, safety and immunogenicity were analyzed in a study of volunteers 18–60 years old. The article presents results of administration of vaccine «PANDEFLEU» in children. The study performed in two clinical centers proves good tolerability, reactogenicity, safety and high immunogenicity of this vaccine.

Key words: children, influenza, influenza virus A/H1N1, inactivated influenza vaccine, reactogenicity, safety, immunogenicity.

еженедельно [3]. Всего по официальной информации, представленной ВОЗ, ЕМЕА и CDC на 30 мая 2010 г., число летальных исходов от пандемического гриппа (лабораторно подтвержденного) более чем в 214 странах мира составляло 18138. Наибольшее число случаев смерти зарегистрировано на американском континенте (более 8,4 тыс.) и в Европе (более 4,8 тыс.), что связано, по-видимому, с хорошо налаженной лабораторной диагностикой вируса H1N1. С начала пандемии вирус гриппа выделен более чем у 551 тыс. человек, из них в 77,6% случаев речь шла о вирусе гриппа подтипа А/Н1N1 [3, 4]. В большинстве стран мира в настоящее время заболеваемость гриппом H1N1 остается низкой или умеренной, однако в отдельных регионах (в Северной и Западной Африке, Южной и Восточной Азии) отмечаются новые вспышки инфекции. Несмотря на сложившуюся ситуацию, генеральный директор ВОЗ М. Чен приняла решение сохранить объявленную в 2009 г. фазу пандемии гриппа. В большинстве стран преобладали случаи заболевания пандемическим гриппом H1N1 среди молодых людей, средний возраст которых составляет от 12 до 17 лет (согласно данным, полученным в Канаде, Чили, Японии, Великобритании и США). Ситуация по гриппу H1N1 на территории Российской Федерации соответствует мировой тенденции: наибольшее число заболевших, в том числе с осложнениями, а также умерших, составили дети и взрослые до 65 лет, что совершенно не характерно для гриппа, вызываемого «сезонными» штаммами [1, 5].

Большинство врачей и научных работников считают вакцинопрофилактику гриппа наиболее эффективным способом снижения заболеваемости, осложнений и смертности [6, 7]. После объявления эпидемии мировые производители лекарственных средств приступили к разработке и созданию новых пандемических вакцин. Однако для их внедрения в клиническую практику необходимо провести полный спектр экспериментально-клинических исследований с получением объективных доказательств безопасности и иммуногенности вакцин. Эффективные и безопасные инактивированные вакцины во многих странах являются краеугольным камнем программы профилактики гриппа, и большинство мировых производителей делают ставку на инактивированные моновакцины для гриппа (А/Н1N1) («Pandemrix», «Celvapan», «Focetria», «Humenza» и др.) [3].

В филиале НПО «Микроген» «Иммунопрепарат» (Уфа) была разработана и приготовлена вакцина «ПАНДЕФЛЮ» — гриппозная инактивированная субъединичная адсорбированная моновалентная вакцина. При конструировании вакцины использовали штамм А/Калифорния/7/2009 (H1N1)v (New York Medical College, США), полученный методом классической реассортации на основе донора аттенуации А/PR/8/34 (H1N1), применяемого при создании безопасных и иммунологически эффективных сезонных (H1N1 и H3N2) гриппозных вакцин, и дикого вируса А/Калифорния/07/2009 (H1N1). При создании и изготовлении вакцины «ПАНДЕФЛЮ» применяли технологию, отработанную на препандемической

МИКРОГЕН

БАКТЕРИОФАГИ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БУДУЩЕГО

Профилактика и лечение инфекционных заболеваний представляют собой одну из важнейших проблем здравоохранения. Несмотря на широкое применение и большой выбор антибактериальных химиопрепаратов, инфекционные заболевания остаются второй по частоте причиной смерти в мире.

В условиях дефицита новых классов антибиотиков особое беспокойство вызывает увеличение распространенности внутрибольничных инфекций и рост количества микроорганизмов, резистентных к большинству препаратов этой группы.

По мнению многих специалистов, перспективным направлением в совершенствовании профилактики и лечения инфекций является использование препаратов бактериофагов.

Бактериофаги – высоковирулентные специфичные вирусы, воздействующие на определенные, чувствительные к ним бактерии

Области применения

Хирургия

нагноения ран, ожоги, гнойные поражения кожи, гидроденит, парапроктит, бурсит, остеомиелит, холецистит, панкреатит, панкреонекроз, плеврит, перитонит

Акушерство и гинекология

эндометрит, сальпингофорит, кольпит, бартолинит

Урология

пиелонефрит, уретрит, цистит, простатит

Борьба с внутрибольничными инфекциями

клебсиеллез, сальмонеллез, послеоперационные гнойно-септические осложнения

Неонатология и педиатрия

гнойно-воспалительные заболевания новорожденных (омфалит, пиодермия, сепсис и т.д.), дисбактериоз кишечника, гастроэнтероколит, пиодермия

Гастроэнтерология

гастроэнтероколит, холецистит, панкреатит, дисбактериоз

Инфекционные болезни

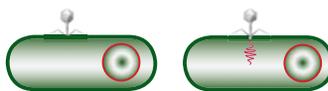
острые кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез и т.д.), энтероколит, колит

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Уничтожение патогенных бактерий происходит в результате инфицирования бактериальной клетки бактериофагом. Процесс взаимодействия бактериофага с бактериями протекает циклически.

Каждый жизненный цикл бактериофага состоит из последовательных этапов:

I. Адсорбция бактериофага на поверхности бактерии и инъекция нуклеиновой кислоты (генетического материала) внутрь бактериальной клетки



II. Внутриклеточное развитие



III. Лизис бактериальной клетки и выход нового поколения бактериофага



Жизненные циклы следуют друг за другом до полного уничтожения бактерий. При отсутствии субстрата бактериофаги бесследно выводятся из макроорганизма.

АНАТОМИЯ БАКТЕРИОФАГА

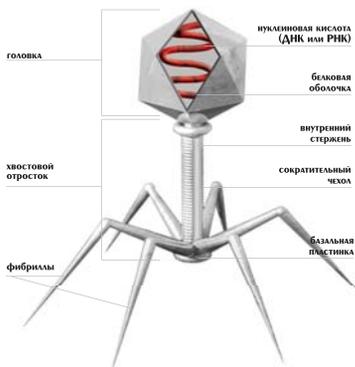


ТАБЛИЦА РЕКОМЕНДУЕМЫХ ДОЗИРОВОК

для жидких и таблетированных форм препаратов бактериофагов*

ВОЗРАСТ	Доза на 1 прием (мл.)		Доза на 1 прием (табл.)
	Per os	Per rectum	
0–6 мес.	5	5–10	–
6–12 мес.	10–15	10–20	–
от 1 года до 3 лет	15	20–30	1
от 3 до 8 лет	15–20	30–40	1–2
от 8 лет и старше	20–30	40–50	2–3

* Дозы некоторых препаратов бактериофагов могут различаться в зависимости от вида. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией.

вакцине «ОрниФлю» (ЛСР-001481/09 от 03.03.2009), разработанной в НПО «Микроген» для профилактики вируса гриппа птиц типа А/Н5N1.

Ранее НПО «Микроген» провело клинические исследования «Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины «ПАНДЕФЛЮ» на добровольцах в возрасте 18–60 лет» и показало, что вакцина хорошо переносится, ареактогенна, безопасна и обладает высокой иммуногенной эффективностью (уровень сероконверсии — 87%, уровень серопротекции — 68%, фактор сероконверсии — 7,3)*. Результаты этого исследования позволили приступить к оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины «ПАНДЕФЛЮ» у детей с целью обоснования возможности специфической профилактики гриппа типа А (H1N1) в этой возрастной группе в условиях сложившейся эпидемической ситуации.

Исследование проведено с разрешения Росздравнадзора и одобрения Ученого совета ГИСК им. Л. А. Тарасевича, Комитета МИБП, Комитета по этике, на 2 исследовательских базах: ПГМА им. Е. А. Вагнера (Пермь) и Клинической больницы № 1 (Областной центр аллергологии и иммунологии, Смоленск). В открытом несравнительном проспективном исследовании приняли участие 25 добровольцев в возрасте от 12 до 17 лет.

Всем добровольцам и их родителям перед включением в исследование предоставляли устную информацию и письменные материалы о задачах и методах проведения исследования, об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с участием в исследовании; их инструктировали о правильной регистрации в дневнике самонаблюдения всех изменений в самочувствии, температуре тела и др. [8–11]. Все добровольцы соответствовали критериям включения/исключения протокола «Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины «ПАНДЕФЛЮ» — вакцины гриппозной инактивированной субъединичной адсорбированной моновалентной, штамм А/Калифорния/7/2009 (H1N1)v на детях». Критериями включения являлись:

- наличие письменного информированного согласия родителей на участие в клиническом исследовании;
- здоровые дети обою пола в возрасте 12–17 лет, способные выполнять требования протокола (заполнение родителями Дневника самонаблюдения, явка на контрольные визиты).

В исследование не включали детей с аллергической реакцией на куриный белок в анамнезе или на любую предшествующую вакцинацию; при наличии острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний на момент включения в исследование или обострения хронических заболеваний. Исследование выполнено в соответствии с правилами проведения качественных клинических исследований в Российской Федерации, Европейскими предписаниями по GCP и Хельсинской декларацией.

Вакцину вводили внутримышечно двукратно с интервалом в 28 сут. Наблюдение за добровольцами проводил врач-исследователь (педиатр, невролог) в течение первых 7 сут после вакцинации. Реактогенность и безопасность вакцины оценивали по следующим критериям:

- выраженность и связь с вакцинацией наблюдаемых местных и системных реакций — в течение 7 дней после 1-й и 2-й вакцинации (день вакцинации и 6 последующих дней);

- выраженность и связь с вакцинацией зафиксированных участниками исследования местных и системных реакций (по данным Дневников самонаблюдения);
- данные неврологического осмотра детей;
- изменение показателей лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи) в динамике — до вакцинации, через 28 сут после 1-й и 2-й вакцинации;
- динамика сывороточного уровня IgE.

Иммуногенность вакцины «ПАНДЕФЛЮ» определяли по уровням сероконверсии и серопротекции, фактору сероконверсии и среднему геометрическому титру антител в реакциях торможения геагглютинации (РТГА) и микронеutralизации (PMH) в лаборатории НИИ гриппа СЗО РАМН в соответствии с требованиями СРМР ЕМЕА и МУ 3.3.2.-1758-03.

Анализ переносимости и реактогенности вакцины по числу и степени выраженности местных и системных реакций показал, что через 20 мин и 2 ч после 1-й вакцинации у всех добровольцев местных и системных поствакцинальных реакций не выявлено. В течение 7 дней после 1-го введения вакцины местная реакция слабой степени выраженности (боль в месте инъекции) была зарегистрирована у 1 (4%) добровольца. Системные реакции (лихорадка, головная боль) легкой степени были отмечены у 2 (8%) человек. Все реакции носили транзиторный характер и исчезали без применения лекарственных средств. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и низкой реактогенности вакцины.

Наблюдение врачей-исследователей за добровольцами после 2-й вакцинации позволило выявить, что через 20 мин и 2 ч признаки поствакцинальной реакции отсутствовали. Повышения температуры тела не зарегистрировано, жалобы и клинические симптомы отсутствовали. При последующем наблюдении в течение 28 сут после 2-й вакцинации системные реакции легкой степени выраженности были зарегистрированы у 2 (9,1%) из 22 добровольцев: у одного они проявились в виде диспепсических расстройств и фебрильной температуры (контакт с большим ротавирусной инфекцией), у другого — в виде повышенного уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 68 Ед/л, который через 23 сут (контрольный биохимический анализ крови) нормализовался. Местных реакций не наблюдали.

За период проведения исследования из него были исключены 3 добровольца: у 1 возникло нежелательное явление, не связанное с вакцинацией (острая респираторная инфекция), двое пропускали запланированные визиты.

Дополнительно оценивали безопасность по показателям клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи, уровню общего IgE в сыворотке крови. При анализе результатов исследования у всех добровольцев на разных сроках обследования показатели оставались в пределах нормы.

Иммуногенность вакцины «ПАНДЕФЛЮ» (по данным РТГА и PMH) оценивали по уровням сероконверсии и серопротекции, фактору сероконверсии и среднему геометрическому значению титра антител после одно- и двукратной вакцинации с интервалом введения 28 сут. Процент лиц с защитным уровнем антител (серопротекция) в РТГА после 1-й вакцинации составил 95%, после 2-й — 100%. Среднее геометрическое значение титра антител до вакцинации составляло 32,4, после 1-й вакцинации оно

* Неопубликованные данные.

увеличилось в 4,6 раза и составило 150,2; после 2-й — повысилось в 6,2 раза и составило 199,5. После 1-й иммунизации уровень сероконверсии составил 59%, после 2-й — увеличился до 77%. Фактор серопротекции после 2-й иммунизации составил 6,2. Уровень серопротекции в РМН после 1-й вакцинации был 86%, после 2-й — 100%. Среднее геометрическое значение титра антител после 1-й вакцинации равнялось 248,7; после 2-й — 310,9.

Таким образом, результаты клинического исследования показали, что применение вакцины «ПАНДЕФЛЮ» не сопровождается развитием местных и системных реакций сильной и средней степени выраженности. Все зарегистрированные реакции были слабой степени выраженности, имели транзиторный характер и исчезали в течение 1-х суток. Показатели клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи во все сроки наблюдения оставались в пределах нормы, что указывает на безопасность вакцины. При анализе уровня IgE в сыворотке крови существенных изменений в динамике у большинства добровольцев

не выявлено. У 2 добровольцев повышение уровня IgE отмечалось исходно (у одного — до 995 МЕ/мл, у другого — до 1026 МЕ/мл), что, возможно, обусловлено региональными особенностями (неблагоприятная экологическая ситуация в Пермском крае, высокая распространенность гельминтозов). У остальных добровольцев этот показатель находился в пределах нормы в течение всего периода наблюдения, что свидетельствовало об отсутствии у иммунобиологического препарата аллергизирующих свойств. При изучении иммуногенности препарата показано, что вакцина как после однократного, так и двукратного введения с интервалом в 28 сут обладает высокими иммуногенными свойствами по критериям уровня сероконверсии, уровню серопротекции, фактору сероконверсии. В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о хорошей переносимости, ареактогенности, безопасности и высокой иммуногенности вакцины, что позволяет рекомендовать ее для специфической профилактики пандемического гриппа типа А/Н1N1 у детей в возрасте 12–17 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pandemic influenza preparedness and response: a WHO guidance document. URL: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/PIPGuidance09.pdf>
2. Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic / Statement to the press by WHO Director-General Dr Margaret Chan. — WHO, 11 June 2009.
3. Hirschler B., Kelland K., Deighton B. EU Agency recommends first two H1N1 flu vaccines // Reuters Health Information. URL: <http://us.mobile.reuters.com/article/healthNews/idUSTRE5801UB20090925?ca=rdt>
4. CHMP variation assessment report: European Medicines Agency // Doc. Ref. EMEA/748707/2009. — 20 November 2009.
5. Nicoll A., Ammon A., Amato A. et al. Experience and lessons from surveillance and studies of the 2009 pandemic in Europe // Public Health. — 2010; 124 (1): 14–23.

6. Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Современное состояние проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ) / Сборник Материалов VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — М., 2004; 2: 232.
7. Медуницын Н.В. Вакцинология. — М.: Триада-Х, 2010: 512.
8. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М., 2000: 261–560.
9. Национальный стандарт Российской Федерации № 232-ст. от 27.09.2005 г. «Надлежащая клиническая практика». — М., 2005.
10. Приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в Российской Федерации» // Российская газета от 10.07.2003 (№ 135).
11. Федеральный закон № 122-ФЗ от 22.08.2004 «О лекарственных средствах». URL: <http://www.mma.ru/article/id11967>

Из истории медицины

Натуральная оспа.

Победа человеческого гения.

Человек страдал от оспы тысячелетиями. Эта болезнь казалась современникам жестокой неизбежностью, а в народе бытовала поговорка «Любовь и оспа минуют немногих». Сегодня от оспы не умирают. Потому что такой болезни больше не существует.

Одно из самых опустошительных инфекционных заболеваний было известно с глубокой древности. Обычно от него умирала 1/6–1/8 часть всех заболевших, особенно высокой была смертность детей, которая достигала 1/3. По отношению к общей смертности на долю оспы выпадала 1/4 всех умирающих, но бывали и масштабные эпидемии, в короткий срок уносили миллионы жизней. Так, в XVI веке в Америке в короткий срок от оспы умерло несколько десятков миллионов коренных жителей — индейцев, а в конце того же века в одну из страшных эпидемий почти обезлюдела Шотландия — более 2/3 населения погибло от оспы.

Но даже если оспа щадила жизнь, то непременно оставляла после себя неизгладимые следы: одних она обезображивала рубца-

ми, других лишала здоровья, зрения и слуха. Вплоть до XVIII века конкретных средств борьбы с заболеванием не было, однако, была замечена одна особенность — человек, переболевший даже легкой формой оспы, на всю жизнь приобретал иммунитет. В борьбе с заразой люди наощупь искали средства защиты. Было придумано множество народных методик против недуга, которые различались лишь своей технологией: в Китае вкладывали в нос кусочки ваты, смоченные гноем оспенного больного, у народов Африки через кожу с помощью иглы продевали нитку, смоченную оспенным гноем. В ряде стран оспенные корочки растирались в порошок, который втирали в кожу, либо вдвухали в нос. Однако на прививку решались далеко не все — было известно много трагических случаев, когда у привитого вместо легкой развивалась фатальная форма болезни со всеми ее известными последствиями.

В течение еще многих лет предпринимались попытки найти приемлемые способы предотвращения оспы, до тех пор, пока англичанин Эдвард Дженнер (1749–1823) не сделал одно из важнейших открытий в истории медицины. Наблюдательный врач



задумался над неудачами первых прививок и обратил внимание на явление коровьей оспы. Было известно, что болезнь, схожая с оспой, наблюдается и у многих видов животных. Причем давно уже было замечено, что у одних видов она протекает в легкой форме, а у других, напротив, часто принимает опасный характер. В частности, коровы болели оспой сравнительно редко и переносили ее легко. Отмечалось также, что доярки, переболевшие коровьей оспой, обычно оказывались невосприимчивы к оспе натуральной.

Продолжение см. на стр. 118