

С.М. Харит, Е.П. Начарова, Т.В. Черняева

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Безопасность инактивированной полимер-субъединичной тривалентной гриппозной вакцины. Пострегистрационное наблюдение

Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунопрофилактики НИИ детских инфекций ФМБА России

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9, тел.: (812) 234-57-59

Статья поступила: 14.05.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В рамках пострегистрационного исследования выполнено клиническое наблюдение за реактогенностью полимер-субъединичной тривалентной гриппозной вакцины (Гриппол плюс) у 153 детей в возрасте 3–17 лет. Вакцинация проведена после получения информированного письменного согласия родителей. В поствакцинальном периоде осмотр и термометрия, а также контроль заболеваемости проводились ежедневно в первые 5 сут, на 21–28-е сутки и далее ежемесячно в течение 4 мес. Подтверждено, что вакцина является низкореактогенной и может быть применена в детской практике в рамках национального календаря прививок.

Ключевые слова: дети, грипп, вакцинация.

Грипп остается самым распространенным инфекционным заболеванием. Ежегодно гриппом заболевают от 8 до 15% населения, причем более 50% заболевших составляют дети. Ежегодная иммунизация рассматривается не только как профилактика сезонного гриппа, но и как профилактика возможной пандемии [1, 2].

В практике здравоохранения применяются живые, инактивированные расщепленные и субъединичные вакцины. Последние обладают меньшей реактогенностью по сравнению с цельновирионными инактивированными и живыми и именно поэтому предпочтительны для вак-

цинации детских континентов. Однако иммуногенность субъединичных вакцин не всегда бывает высокой и в значительной степени зависит от качества сборки субъединиц после удаления детергента. Одним из способов увеличения иммуногенности является использование адъювантов с иммуномодулирующим действием или непосредственно иммуномодуляторов в качестве адъюванта. К таким препаратам относятся полиоксидоний, стимулирующий антигенпрезентирующие клетки и лимфоциты [3]. В вакцинах семейства Гриппол (Гриппол, Гриппол плюс, Гриппол Нео) сочетается современная

S.M. Kharit, E.P. Nacharova, T.V. Chernyayeva

Scientific Institute of Children's Infections, St. Petersburg

Safety of inactivated polymer-subunit three valence influenza vaccine. Postregulatory observation

Clinical trial for polymer-subunit trivalent influenza vaccine Grippol plus reactogenicity assessment in 153 children aged 3–17 years old was conducted in the frames of post-registration studies. Prior to the vaccination the written informed agreement was signed by every participant's parent. In post-vaccination period physical examination and thermometry was performed daily in post-immunization days 1–5, on days 21–28 and then on a monthly basis for 4 months. Study results demonstrated that Grippol plus possesses low reactogenicity and can be applied in pediatrics for immunization in accordance with National Immunization schedule.

Key words: children, influenza, vaccination.

технология получения и сборки протективных антигенов гриппа с иммуoadъювантом — полиоксидонием. Гриппозная вакцина применяется более 10 лет, в настоящее время ею привито свыше 100 млн человек. Индекс профилактической эффективности у взрослых равен 3,4; коэффициент эффективности — 77%.

Вакцина Гриппол плюс содержит в своем составе высокоочищенные антигены производства компании «Солвей Биолоджиалз Б.В.» и 500 мкг полиоксидония в качестве адъюванта. Важно, что впервые в составе инактивированной вакцины, применяемой на территории России, нет консерванта.

Клиническое испытание фазы I в рамках плацебо-контролируемого двойного слепого исследования проведено на 61 взрослом добровольце в 2008 г. У 95% привитых (58 из 61) отмечалось гладкое и у 54 (93%) из 58 — бессимптомное течение вакцинального процесса. У 4 добровольцев отмечены слабые нормальные вакцинальные реакции, что соответствует результатам применения коммерческих серий гриппозных субъединичных вакцин. 4 человека заболели ОРВИ на 2–3-й неделе после прививки. Все они имели домашний контакт с острыми больными. У 15% развились местные реакции в виде небольшой болезненности в месте инъекции, сохранявшейся от 30 до 60 мин после введения вакцины. Ни у одного привитого не было местных реакций в виде отека или гиперемии, сильных общих вакцинальных реакций или поствакцинальных осложнений.

Во II фазе контролируемых клинических испытаний (двойные слепые сравнительные исследования в параллельных группах) вакцинация проведена 300 добровольцам в возрасте 18–60 лет, из них: 133 (44,3%) — мужчины и 167 (55,7%) — женщины. Показано, что гриппозная вакцина с полиоксидонием является низкореактогенным и высокобезопасным препаратом: существенных различий в клинических проявлениях 3 испытываемых серий (одна из которых была плацебо) выявлено не было. Для оценки иммуногенности изучены титры антител до прививки и на 21-й день после нее. Подтверждена высокая иммуногенность вакцины, отмечен четырехкратный прирост титров антител к штаммам вируса гриппа A/H1N1, A/H3N2, B/Малайзия и B/Хабаровск [4]. На основании результатов всего комплекса исследований вакцина Гриппол плюс была разрешена к применению и зарегистрирована в РФ. Повышение современных требований к оценке безопасности вакцин и необходимость ежегодной иммунизации против гриппа в первую очередь детей с увеличением охвата вакцинируемых детских контингентов определили цель настоящего исследования — оценить реактогенность и переносимость вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной с полиоксидонием у детей в возрасте от 3 до 17 лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГУ НИИ детских инфекций в осенний период про-

Гриппол® плюс

Группа Компаний
ПЕТРОВАКС
ПРЕПАРАТЫ БУДУЩЕГО – СЕГОДНЯ

Вакцина национального календаря профилактических прививок для детей

- + Гриппозная вакцина последнего поколения без консервантов
- + Содержит только высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа и иммунопотенциатор Полиоксидоний
- + Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- + Производится по мировым стандартам GMP (Good Manufacturing Practice)
- + Индивидуальная шприц-доза
Специальная атравматичная игла для безболезненной вакцинации

Высокоэффективная и безопасная защита от гриппа



Телефон горячей линии: (495) 768-81-50

www.petrovax.ru



ведена вакцинация 153 детей: 37 в возрасте 3–6 лет (20 — мальчиков и 17 девочек); 64 в возрасте 7–12 лет (29 мальчиков, 35 — девочек); 52 в возрасте 13–17 лет (24 мальчика, 28 — девочек).

Критерии включения в исследование:

1. Лица обоего пола в возрасте от 3 до 17 лет.
2. Предыдущая вакцинация против гриппа не менее чем за 6 мес до настоящего исследования.
3. Отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению.

Критерии исключения:

1. Наличие в анамнезе аллергических реакций на белковые препараты (в том числе сенсибилизации к белку куриного яйца).
2. Текущие острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая период реконвалесценции, менее 1 мес с момента клинического выздоровления.
3. Перенесенный гепатит или менингококковая инфекция менее чем 6 мес после выздоровления.
4. Системные заболевания соединительной ткани.
5. Наличие декомпенсированных заболеваний, которые могут повлиять на проведение исследования (декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, больные с острой почечной или печеночной недостаточностью, онкологические заболевания, ВИЧ и ВИЧ-ассоциированные заболевания).

Все родители (опекуны) детей подписали добровольное информированное согласие на вакцинацию и участие в исследовании. Вакцинация проводилась внутримышечно в дельтовидную мышцу в объеме 0,5 мл. Клиническое наблюдение перед прививкой в течение первых 5 сут, на 21-е сутки после прививки включало врачебный осмотр, термометрию, измерение артериального давления. Течение поствакцинального периода оценивали как гладкое (отсутствие интеркуррентных заболеваний) или осложненное (присоединение интеркуррентных заболеваний после иммунизации). Следует отметить, что в поствакцинальном периоде проводился мониторинг и регистрация любых событий (как общих, так и местных), которые могли быть связаны или не связаны с вакцинацией. При гладком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 3 дня после прививки, разделяли по общепринятым критериям на слабые (появление субфебрильной температуры до 37,5°C при отсутствии симптомов интоксикации), средней силы (подъем температуры от 37,6 до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации в виде недомогания, головной боли, нарушения сна, аппетита), сильные (лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации). При отсутствии температуры и симптомов интоксикации нормальный вакцинальный процесс считали бессимптомным.

На каждого привитого заведена Индивидуальная регистрационная карта для регистрации общих и местных реакций, возникших после вакцинации. Местные вакцинальные реакции определяли в первые 4–5 сут и расценивали как: нормальные слабые (отек и гиперемия в месте введения вакцины не превышали 25 мм в диаметре), средние (диаметр 25–50 мм) и сильные (диаметр более 50 мм). В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям как слабую, среднюю и выраженную. В течение 4 мес после вакцинации проведен учет интеркуррентной заболеваемости на основании опроса и справок о перенесенных заболеваниях, выданных поликлиникой по месту жительства детей.

К нормальным местным реакциям, сопровождающим вакцинацию, относились покраснение, уплотнение, отек,

болезненность, крапивница, увеличение близлежащих от места инъекции лимфоузлов. Эти явления развиваются сразу после введения препарата и проходят в течение нескольких дней (в первые 4 дня) [5].

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка среднего. Статистический анализ проведен с использованием *t*-критерия Стьюдента, а при отсутствии нормального распределения — с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических проявлений местного вакцинального процесса показал, что у 13,1% привитых небольшая болезненность в месте введения вакцины отмечалась непосредственно после инъекции и сохранялась у 11,1% на 2-й день, у 7,2% на 3-й день (табл. 1). Следует отметить возможный субъективный характер этой жалобы, так как на болезненность жаловались только дети старшего возраста (7–17 лет). Объективные же проявления местной реакции в первые 2 сут в виде небольшой гиперемии и уплотнения при отсутствии жалоб на болезненность чаще диагностировали у детей 3–6 лет. Гиперемия и уплотнение, которые расцениваются как отражение нормальной реакции организма на введение белка либо на инъекцию, отмечены у 9 человек в день вакцинации. К 4-м суткам проявления гиперемии сохранились только у 1 ребенка, а уплотнения сохранялись не более 2 дней. Размеры гиперемии и уплотнения в основном не превышали 3–6 мм, у 3 детей размер гиперемии составил соответственно 10, 20 и 30 мм, у 1 ребенка зарегистрировано уплотнение, не превышающее 15 мм.

Таким образом, все наблюдаемые явления в месте инъекции относились к нормальным реакциям слабой степени выраженности, не вызывали дискомфорта у детей и исчезали самостоятельно в течение 2–4 дней.

Оценка общего вакцинального процесса свидетельствует, что 99,3% детей переносили вакцинацию без температуры (табл. 2). У 1 ребенка из старшей группы в течение всех 5 дней наблюдения отмечалась температура 37,0°C без каких-либо жалоб и других клинических проявлений, что можно расценить как фоновую температуру. У 2-го подростка на 3-й день отмечено однократное увеличение температуры до 37,2°C, также без жалоб, что расценено как обычная слабая вакцинальная реакция. У 1 ребенка в группе 7–12 лет однократный подъем температуры до 38,4°C на 4-й день сопровождался жалобами на боли в горле, что рассматривали как легкое респираторное заболевание, развившееся в поствакцинальном периоде и продолжавшееся 2–3 дня. Таким образом, только у 1 (0,65%) из 153 детей в поствакцинальном периоде была зарегистрирована слабой силы нормальная реакция с субфебрильной температурой.

Детальная оценка общего состояния детей после вакцинации свидетельствует о хорошей переносимости гриппозной вакцины с полиоксидонием. У 93,5% привитых не выявлено проявлений вакцинального процесса, вакцинация протекала бессимптомно. Ни у одного ребенка не было поствакцинальных осложнений. Жалобы на головную боль и недомогание отмечались только у детей школьного возраста в 2,6–6,3% случаев, что не позволяет исключить их связь с другими факторами (учебной и физической нагрузкой, наслоившимися интеркуррент-

Таблица 1. Частота местных реакций у детей, привитых гриппозной вакциной

Группа	Число детей	Период наблюдения, дни				
		1	2	3	4	5
Болезненность в месте введения, абс.						
3 года – 6 лет	37	–	–	–	–	–
7–12 лет	64	11	10	8	1	–
13–17 лет	52	9	7	3	–	–
Гиперемия в месте введения, абс.						
3 года – 6 лет	37	6	6*	–	–	–
7–12 лет	64	2	5	4	1	–
13–17 лет	52	1	–	–	–	–
Уплотнение в месте введения, абс.						
3 года – 6 лет	37	6*	6*	–	–	–
7–12 лет	64	3	3	2	–	–
13–17 лет	52	–	–	–	–	–
Всего	153	9	8	2	–	–

Примечание.

* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе детей в возрасте 13–17 лет.

Таблица 2. Частота системных поствакцинальных реакций по возрастным группам*

Дети в возрасте 7–12 лет (n = 64), абс.					
Симптомы	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
Недомогание	–	3	2	2	2
Температура	–	–	–	1	–
Головная боль	4	6	3	2	–
Тошнота	–	1	1	1	–
Ринит**	1	2	4	8**	8**
Кашель**	–	2	2	4**	7**
Боль в животе	–	–	1	1	–
Дети в возрасте 13–17 лет (n = 52), абс.					
Симптомы	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
Недомогание	1	1	2	1	1
Температура	1	1	2	1	1
Головная боль	1	4	1	1	1
Тошнота	–	–	–	–	–
Нарушения сна	–	1	–	–	–
Ринит***	–	1	2	2	2
Кашель***	–	1	1	2	2
Боль в животе	–	1	–	–	–

Примечание.

* Данные по детям возрастной группы 3–6 лет не приведены, так как указанные симптомы у детей не отмечались.

** У 4 привитых в период с 1-го по 28-й день после вакцинации отмечено присоединение интеркуррентных ОРВИ.

*** У 1 привитого в период с 1-го по 28-й день после вакцинации отмечено присоединение интеркуррентного заболевания.

Таблица 3. Частота интеркуррентных заболеваний в течение 4 мес после прививки у привитых гриппозной вакциной

Группа	Число детей	Заболеваемость, абс. (%)			
		1–28-й день	Январь 2009 г.	Февраль 2009 г.	Март 2009 г.
3 года – 6 лет	37	–	3 (8,1)	3 (8,1)	6 (16,7)
7–12 лет	64	4 (6,3)	1 (1,5)	9 (14,1)	8 (12,5)
13–17 лет	52	1 (1,9)	–	4 (7,7)	5 (9,6)
Всего	153	5 (3,3)	4 (2,6)	16 (10,5)	19 (12,4)

ными заболеваниями) (табл. 2 и 3). У 1 девочки 12 лет с вегетососудистой дистонией в анамнезе отмечались жалобы на головокружения, у нее же были жалобы и на болезненность в месте введения вакцины в течение 3 дней при отсутствии объективных проявлений местного (гиперемия и уплотнение) и общего (температура) вакцинального процесса. Если учитывать любые жалобы, появившиеся в первые дни после вакцинации (недомогание, головная боль, нарушение сна, боли в животе и т.д.), а также субфебрильную температуру, то они отмечались у 10 (6,5%) из 153 детей, причем все дети были старше 6 лет. Из 10 детей с какими-либо жалобами (у всех отмечалось несколько жалоб одновременно) у 5 постепенно развились катаральные явления в виде ринита, у 3 — со 2-го дня присоединился кашель. С 4-го дня были выявлены еще 5 детей с ринитом, из которых 4 — с кашлем, у 1 из них отмечены жалобы на тошноту и боли в животе, что заставило подозревать развитие энтеровирусной инфекции. Учитывая увеличение числа детей с клиническими признаками ОРВИ на поздних сроках (4–5-й день после прививки), можно предполагать, что все 10 детей, имевшие ринит, были инфицированы ОРВИ и, следовательно, симптоматика недомоганий и других вышеуказанных жалоб была связана с заболеванием, а не с прививкой. С учетом сроков появления (катаральный синдром выявлен после 4 сут) только у 5 детей указанные симптомы расценены как интеркуррентные заболевания (табл. 3).

Анализируя безопасность вакцины, было отмечено, что препарат хорошо переносится детьми, реакции зарегистрированы у небольшого числа детей и относятся к нормальным реакциям слабой степени выраженности. Полученные результаты позволяют утверждать, что гриппозная вакцина с полиоксидонием — малореак-

тогенный препарат, который имеет высокий профиль безопасности.

Наблюдение за заболеваемостью детей в течение последующих 4 мес показало, что существенных различий в частоте интеркуррентных заболеваний в зависимости от возраста привитых не выявлено. У 39 детей зарегистрировано 44 случая заболевания: у 34 детей были диагностированы ОРВИ (5 детей болели повторно), у 2 — острые кишечные инфекции, у 1 — ветряная оспа, у 1 ребенка — обострение хронического тонзиллита и у 1 — аденоидит. В декабре–январе болело 3,3–2,6% с нарастанием в феврале–марте до 10,5–12,4% (табл. 3), что соответствовало росту заболеваемости ОРВИ в городе [6]. По клиническим данным, ни у одного заболевшего не было гриппа, так как заболевания протекали без гипертермии и нейротоксикоза и с первых дней в клинической картине доминировал катаральный синдром. Однако вирусологические исследования не проводились. Частота развития интеркуррентных инфекций у привитых сопоставима с таковой в популяции в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ [6].

Таким образом, пострегистрационное клиническое наблюдение за реактогенностью полимер-субъединичной тривалентной гриппозной вакцины с полиоксидонием (Гриппол плюс) у детей в возрасте 3–17 лет, проведенное в течение 4 мес после вакцинации, подтвердило, что вакцина является малореактогенной и высокобезопасной. Комплекс свойств препарата (сниженная антигенная нагрузка на организм, иммуноадаьювантные свойства полиоксидония, отсутствие консерванта, доказанная в ходе двойных слепых испытаний высокая иммуногенность) позволяет рекомендовать его для широкого применения в детской практике, в том числе в рамках национального календаря прививок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. — 2005. — № 54. — Р. 1–40.
2. Fiore A.E., Shay D.K., Broder K. et al. Prevention and control of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008 // MMWR. — 2008. — № 57. — Р. 1–60.
3. Пинегин Б.В., Иванова А.С., Климова С.В. и др. Влияние тривалентной конъюгированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол на иммунный статус привитых добровольцев // Иммунология. — 2003. — № 3. — С. 8–15.
4. Войцеховская Е.М., Вакин В.С., Васильева А.А. и др. Результаты анализа иммуногенности новой гриппозной вакцины Гриппол плюс // Вакцинация. — 2009. — Т. 1, № 44. — С. 40–45.
5. Харит С.М., Лакоткина Е.А., Черняева Т.В., и др. Дифференциальный диагноз поствакцинальных осложнений // Трудный пациент. Приложение Педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 17–22.
6. О реализации национального календаря профилактических прививок и эпидемической ситуации по гриппу и ОРВИ. Пресс-релиз Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Доступно на: http://www.rospotrebnadzor.ru/press_center.