

Summary

In article the analysis Human Papillomavirus (HPV) Infection is given. It is shown that HPV with low cancerogen risk (6, 11, 42, 43, 44, 73), leads to formation peaked genital warts at men and women, and also to dysplasia to changes of a cervical of a uterus, a vulva and a vagina of the low degree, demanding treatment. HPV with high cancerogen risk (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) are capable to cause malignant transformation a cervical, a vulva and a vagina, leading to a cancer. HPV is the agent practically in 100% cases of a cervical cancer, in 90% of a cancer of a rectum, in 70% of a cancer of external genitals at women and in 40% at men, in 12% of cases – a cancer of a throat and in 3% – a mouth cancer it is convincingly shown that most an effective remedy of primary preventive maintenance of the Human Papillomavirus Infection is vaccination. The detailed characteristic of vaccines is given.

Литература

1. Александрова Ю.Н., Лыщев А.А., Сафронникова Н.Р. ПВИ у здоровых женщин Санкт-Петербурга // Вопросы онкологии. 2000. Т. 6. № 2. С. 175 – 179.
2. Башмакова М.А., Савичева А.М. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 1999. – 16 с.
3. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология. 2001. Т. 3. № 3. С. 77 – 81.
4. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. – Томск: Изд-во НТЛ, 2002. – 100 с.
5. Лялина Л.В. Эпидемиологические закономерности злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными инфекциями, и развитие системы эпидемиологического надзора: Дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 2005.
6. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. – М.: Аэрограф-медиа, 2001. – 200 с.
7. Минкина Г.Н. Вакцинопрофилактика рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2007. № 6 (37). С. 47 – 51.
8. Логинов О.В., Алешкин В.А., Брико Н.И. Папилломавирусная инфекция и ее вакцинопрофилактика // Вакцинация. 2008. № 1 – 2 (52). С. 11 – 13.
9. Максимов С.Я., Савичева А.М., Башмакова М.А. и др. Роль опухоль-ассоциированных типов папилломавирусной инфекции гениталий в генезе фоновых заболеваний – эктоцервикса, дисплазии и преинвазивного рака шейки матки // Вопросы онкологии. 1999. Т. 45. № 6. С. 267 – 269.
10. Киселев В.И., Ашрафян Л.А. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. 2004. № 4. Т. 6. С. 174 – 180.
11. Clifford G.M., Goncalves M.A., Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with human immunodeficiency virus: a meta-analysis // AIDS. 2006. № 20. P. 2337 – 2344.
12. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers // Vaccine. 2006. № 24 (Suppl. 3). P. S11 – S25.
13. Preparing for the introduction of HPV vaccines; policy and programme guidance for countries. WHO, Geneva, 2006 (WHO/RHR/06.11).
14. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. 2007. V. 56 (RR02). P. 1 – 24.
15. Schiffman M.H. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia // J. Natl. Cancer Inst. 1992. № 84. P. 394 – 398.

**Результаты анализа иммуногенности новой
гриппозной вакцины Гриппол® плюс**

Е.М. Войцеховская¹, В.С. Вакин¹, А.А. Васильева¹, Е.В. Кузнецова¹, Н.И. Лонская², Г.А. Ельшина², М.А. Горбунов², А.А. Соминина¹, Ю.А. Зайцева³, Н.В. Чирун³, М.А. Абрамова³

¹ ГУ «НИИ гриппа» РАМН, Санкт-Петербург

² ФГУН «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» Роспотребнадзора, Москва

³ ООО «ФК «ПЕТРОВАКС», Москва

Введение

С 2006 года, в соответствии с изменениями Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», вакцинация против гриппа включена в Национальный календарь профилактических прививок [10]. Вакцинопрофилактика гриппа – единственная прививка, которая проводится ежегодно (в отличие от профилактики других вирусных инфекций), что диктует повышенные требования к качеству вакцины, основные

из которых – безопасность и эффективность для всех прививаемых контингентов. Используемые в мировой медицинской практике современные гриппозные вакцины (второго и третьего поколений – сплит- и субъединичные) – эффективны и слабореактогенны [21].

В России с начала 90-х годов прошлого столетия государственной системой контроля качества работы фармацевтической и медицинской промышленности внедряются стандарты GMP (Good

Manufacturing Practice), GLP (Good Laboratory Practice) и GCP (Good Clinical Practice), подразумевающие эффективное использование системы менеджмента качества [3, 5, 11, 15, 18, 19]. Контроль качества гарантирует, что:

- 1) разработка и испытания лекарственных препаратов производятся в строгом соответствии с существующими национальными и международными требованиями;
- 2) производство обеспечено утвержденным технологическим регламентом и утвержденными инструкциями, включает контроль на каждом этапе производства;
- 3) доклинические и клинические исследования выполняются аккредитованными лабораториями и исследовательскими центрами по утвержденным протоколам в соответствии с национальными и международными требованиями;
- 4) регистрация препарата проводится в полном соответствии с положениями национальных и международных руководящих документов;
- 5) система документации позволяет контролировать производство и хранение продукта в течение срока годности у производителя, а также при транспортировке.

Зарубежные гриппозные вакцины производятся в соответствии с GMP, с применением систем менеджмента качества согласно требованиям, сформулированным ИСН (Международной конференцией (ассоциацией) по стандартизации требований к регистрации фармацевтических препаратов для людей) для всех фармпроизводителей.

В России в настоящее время уже имеются крупные производители фармпрепаратов, выпускающие продукцию в соответствии с современными требованиями. Вакцина Гриппол® плюс стала первой российской гриппозной вакциной, отвечающей всем международным стандартам [9]. Производство вакцины Гриппол® плюс осуществляется на новом заводе, на современных автоматизированных линиях розлива туннельного типа, в помещениях высокого класса чистоты, что позволило отказаться от использования консерванта. Вакцина Гриппол® плюс упакована в готовые к применению стерильные шприцы, что удобно, надежно и облегчает проведение массовой вакцинации.

Испытание вакцины Гриппол® плюс с различной антигенной нагрузкой показало, что в наших условиях возможно наладить выпуск и контроль высококачественной и безвредной вакцины международного уровня.

Исследования безвредности и реактогенности вакцины Гриппол® плюс проведены в полном объеме компетентными исследовательскими центрами (их итоги будут показаны в другом сообщении). В настоящей работе представлены результаты оценки иммуногенности вакцины Гриппол® плюс.

Материалы и методы

Гриппол® плюс представляет собой гриппозную вакцину четвертого поколения и содержит сниженное количество вирусных антигенов и эффективный иммуoadъювант Полиоксидоний.

Клинические исследования проведены по утвержденным протоколам и согласно разрешению Минздравсоцразвития России на базах ФГУ «НИИ детских инфекций» Росздрава и кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО «СПбГМУ им. академика И.П. Павлова» в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (GCP) и российскими нормативными документами [2 – 8, 12, 15, 16, 19].

Дизайн исследования: рандомизированное, двойное слепое, контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах. Вакцинация добровольцев проведена с учетом утвержденных критериев включения/исключения после подписания информированного согласия. В исследовании участвовали здоровые добровольцы (361 человек). На I фазе вакцинация проведена 61 добровольцу (25 мужчин и 36 женщин) в возрасте 18 – 55 лет (средний возраст – $34,1 \pm 1,42$ года). Во II фазе участвовали 300 волонтеров в возрасте 18 – 27 лет (средний возраст – $22,9 \pm 0,41$ года), из них 133 – мужчины (44,3%) и 167 – женщины (55,7%).

Для иммунизации в каждой фазе применяли три препарата: вакцина Гриппол® плюс – 5 мкг гемагглютинаина (ГА) каждого штамма вируса гриппа и 500 мкг иммуoadъюванта Полиоксидония®; вакцина Гриппол® плюс – 10 мкг гемагглютинаина каждого штамма вируса гриппа и 500 мкг иммуoadъюванта Полиоксидония®; вакцина Гриппол® (гемагглютинин каждого штамма вируса гриппа типа А – 5 мкг, вируса гриппа типа В – 11 мкг, Полиоксидоний – 500 мкг) – препарат сравнения, применяемый с 1996 года для ежегодной массовой вакцинации детей и взрослых от гриппа [1, 13, 14, 17]. В качестве плацебо (на I фазе) был использован физиологический раствор (стерильный апиrogenный 0,9%-ный раствор NaCl). Вакцинные штаммы соответствовали рекомендованным ВОЗ на сезон 2007/2008: А/Соломоновы Острова/03/2006 (H1N1), А/Висконсин/67/2005 (H3N2), В/Малайзия/2506/2004.

Вакцина Гриппол® плюс была проверена в ФГУН «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» на соответствие нормативной документации (Фармакопейная статья предприятия) на препарат. Испытываемые серии вакцины Гриппол® плюс и препарат сравнения зашифрованы специалистами ГИСК им. Л.А. Тарасевича, не принимавшими участия в данном исследовании. Серии были дешифрованы после завершения клинического исследования, получения и представления всех результатов в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Парные сыворотки крови, взятые у добровольцев до и через 21 день после вакцинации, исследовали с помощью стандартной методики в реакции

торможения гемагглютинации (РТГА), как описано в МУ 3.3.2 1758-03 [8]. Постановка РТГА включала следующие этапы: подготовку сывороток, приготовление взвеси 0,5% эритроцитов кур, определение гемагглютинирующего титра антител в РГА и рабочей дозы вируса, постановку самой реакции. Для удаления неспецифических ингибиторов сыворотку обрабатывали RDE (receptor destroying enzyme) по методу, описанному в инструкции к препарату. В качестве рабочей использовалась доза антигена 4 АЕ, приготовленная из диагностикумов «Диагностикумы гриппозные для реакции торможения гемагглютинации сухие» штаммов А/Соломоновы Острова/03/06, А/Висконсин/67/05, В/Малайзия/2506/04.

Серологические параметры, характеризующие иммуногенность вакцины, оценивали согласно Руководству по гармонизации требований к противогриппозным вакцинам Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам (СРМР/ВВР/214/96) [23]. В соответствии с этими требованиями через 21 – 28 дней после вакцинации: уровень серопротекции – процент лиц с защитным титром антител ($\geq 1:40$) – должен быть не менее 70%; процент сероконверсий (доля лиц с четырехкратным и более приростом титра антител после вакцинации) должен быть не менее 40%; кратность нарастания титров антител после вакцинации – не менее 2,5.

Результаты и обсуждение

Серологический анализ с целью оценки иммунологической эффективности вакцинации осуществляли до прививки и на 21-й день после нее. После вакцинации во всех экспериментальных группах в сыворотках крови привитых наблюдали статистически достоверное нарастание титров антител,

при этом наиболее выраженное, как обычно, у лиц с низким исходным уровнем антител. Данные по серопротекции, то есть по защитному титру (1:40 и выше) у волонтеров, привитых вакциной Гриппол® плюс с антигенной нагрузкой в 5 и 10 мкг ГА на штамм, приведены в таблице 1. Из таблицы следует, что наиболее выраженный иммунный ответ наблюдали на сегмент вакцины H1N1. Число привитых с защитным титром составило в этом случае от 94 до 95%, что свидетельствует о высокой иммуногенной активности данного варианта вируса гриппа.

Разница между частотой выявления лиц с защитными титрами антител в группах привитых двумя сериями вакцины Гриппол® плюс и референс-препаратом практически во всех случаях была также статистически незначимой ($p > 0,05$).

Несколько меньший иммунный ответ с защитными титрами (84 – 90%) отмечали у волонтеров, привитых сероподтипом H3N2. Статистические различия между показателями и в этом случае были незначительными ($p > 0,05$). В ответ на антиген вируса гриппа В защитный титр отмечен у 76 и 88% привитых, что также соответствует критерию СРМР.

Количество привитых с четырехкратным приростом и кратность прироста антител в ответ на иммунизацию – важнейшие показатели при оценке эффективности вакцины. В таблицах 2 – 4 представлены данные по сероконверсии с четырехкратным и более приростом антител и кратности прироста в ответ на введение вакцины Гриппол® плюс с антигенной нагрузкой 5 или 10 мкг ГА и вакцины Гриппол®.

Число случаев с четырехкратным приростом антител к серотипу вируса гриппа H1N1 составило 89 – 95% (см. табл. 2). При этом кратность нарастания титров различалась в зависимости от дозы вакцины (5 или 10 мкг ГА) в 1,5 раза (15,9 и

Таблица 1.

Частота выявления лиц с защитными титрами антител (1:40 и выше) после прививки вакцинами Гриппол® плюс (по 5 или 10 мкг каждого штамма на дозу) и Гриппол®

Подтип вируса гриппа	Вакцины	Количество привитых	Из них количество лиц с защитными титрами	
			абс. число	% $\pm m$
А(H1N1)	Гриппол®	100	98	98,0 \pm 1,4
	Гриппол® плюс (доза – 5 мкг)	119	113	95,0 \pm 2,0
	Гриппол® плюс (доза – 10 мкг)	120	113	94,2 \pm 2,1
А(H3N2)	Гриппол®	100	85	85,0 \pm 3,6
	Гриппол® плюс (доза – 5 мкг)	119	100	84,0 \pm 3,4
	Гриппол® плюс (доза – 10 мкг)	120	108	90,0 \pm 2,8
В	Гриппол®	100	70	70,0 \pm 4,5
	Гриппол® плюс (доза – 5 мкг)	119	90	75,6 \pm 3,9
	Гриппол® плюс (доза – 10 мкг)	120	106	88,3 \pm 3,4
Критерии СРМР				> 70%

Таблица 2.

Результаты исследования сывороток крови привитых вакцинами Гриппол® и Гриппол® плюс (по 5 или 10 мкг ГА на дозу), взятых до и после вакцинации, с диагностикумом к штамму вируса гриппа А (H1N1)

Группа наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток	Препараты	Количество парных сывороток	Из них с 4-кратным приростом		Кратность нарастания титров антител
			абс.	% ± m	
Серонегативная группа (титры до 1:20)	Гриппол®	40	39	97,5 ± 2,5	31,6
	Гриппол® плюс (доза – 5 мкг)	46	41	89,1 ± 4,6	15,9
	Гриппол® плюс (доза – 10 мкг)	67	64	95,5 ± 2,1	23,6
Критерии СРМР				> 40%	> 2,5

Таблица 3.

Результаты исследования сывороток крови привитых вакцинами Гриппол® и Гриппол® плюс (по 5 или 10 мкг ГА на дозу), взятых до и после вакцинации, с диагностикумом к штамму вируса гриппа А (H3N2)

Группа наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток	Препараты	Количество парных сывороток	Из них с 4-кратным приростом		Кратность нарастания титров антител
			абс.	% ± m	
Серонегативная группа (титры до 1:20)	Гриппол®	59	47	78,0 ± 5,4	8,9
	Гриппол® плюс (5 мкг)	68	50	73,5 ± 5,3	6,7
	Гриппол® плюс (10 мкг)	83	73	88,0 ± 3,6	11,4
Критерии СРМР				> 40%	> 2,5

Таблица 4.

Результаты исследования сывороток крови привитых вакцинами Гриппол® и Гриппол® плюс (по 5 или 10 мкг ГА на дозу), взятых до вакцинации и через 21 день после вакцинации, с диагностикумом к штамму вируса гриппа В

Группа наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток	Препараты	Количество парных сывороток	Из них с 4-кратным приростом		Кратность нарастания титров антител
			абс.	% ± m	
Серонегативная группа (титры до 1:20)	Гриппол®	81	51	63,0 ± 5,1	4,8
	Гриппол® плюс (доза – 5 мкг)	98	78	79,6 ± 4,1	8,1
	Гриппол® плюс (доза – 10 мкг)	101	91	90,1 ± 3,0	17,5
Критерии СРМР				> 40%	> 2,5

23,6 соответственно), но в каждом случае заметно превышала требуемый уровень – более 2,5. Интенсивность иммунного ответа на антиген H3N2 оказалась несколько ниже, чем это было показано для серотипа H1N1. Из таблицы 3 видно, что число серонегативных, ответивших четырехкратным приростом на вакцины с нагрузкой 5 и 10 мкг, находилось в пределах от 74 до 88%. Кратность нарастания титров – от 6,7 до 11,4.

Следует отметить, что вакцина Гриппол® плюс с нагрузкой 5 и 10 мкг ГА оказалась эффективной в стимулировании у привитых иммунного ответа к антигену вируса гриппа В. Из таблицы 4 следует, что эти препараты в 80 – 90% случаев обеспечивали четырехкратный прирост антител у серонегативных волонтеров. Кратность прироста антител в этих группах составила 8,1 – 17,5.

Иммуногенные свойства вакцины Гриппол® плюс были подтверждены при анализе ее отдельных

составляющих. Индуцированный в значительном проценте случаев четырехкратный прирост антител (> 90% для серотипа H1N1, > 70% для H3N2 и > 80% для антигена вируса гриппа В) позволяет считать эту вакцину высокоиммуногенной для всех ее компонентов в целом. Отметим, что полное, всестороннее исследование оценки реактогенности тестируемого препарата свидетельствует: оба варианта вакцины Гриппол® плюс являются мало-реактогенными, безвредными препаратами [20]. Можно заключить, что на практике успешно реализована стратегия ВОЗ по снижению антигенной нагрузки на организм за счет включения безопасного иммуноадьюванта [22].

Как уже отмечалось выше, вакцинация от гриппа проводится ежегодно, причем в первую очередь рекомендована ослабленным контингентам и детям. Массовая вакцинация лиц из групп риска требует бережного подхода и большего внимания при выбо-

ре препарата. Оба варианта вакцины Гриппол® плюс соответствуют международным и российским критериям по иммуногенности и имеют высокий профиль безопасности. Для производства и применения в практике была рекомендована вакцина с меньшей суммарной антигенной нагрузкой. Такой вариант вакцины в полной мере способен обеспечить безопасность и эффективность для всех прививаемых контингентов, подлежащих ежегодной вакцинации от гриппа, включая детей младшего возраста, лиц с хроническими заболеваниями, пожилых, людей с ослабленной иммунной системой. Повышение охвата прививками различных контингентов способствует лучшей реализации массовой вакцинации как мероприятия по снижению заболеваемости гриппом, числа тяжелых случаев и постинфекционных осложнений, что, собственно, и является целью вакцинопрофилактики и немаловажно для практического здравоохранения в целом.

Выводы

По результатам двойного слепого исследования в параллельных группах показано, что обе серии вакцины Гриппол® плюс обладают выраженной иммуногенной активностью в отношении вирусов гриппа типов А и В, входящих в состав вакцины.

Уровень серопротекции для вакцины Гриппол® плюс составляет от 76 до 95%; у серонегативных лиц уровень сероконверсий (четырёхкратный и более прирост антител) – от 73 до 95%, кратность нарастания титра антител – от 6,7 до 23,6, что по всем показателям соответствует международным и национальным требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным вакцинам.

Обе серии вакцины Гриппол® плюс с содержанием в одной дозе по 5 по 10 мкг ГА каждого штамма вируса гриппа могут быть использованы для профилактики гриппа.

Резюме

В статье показано, что вакцина Гриппол® плюс производится в соответствии с требованиями GMP, GCP и ICH, что позволило отказаться от использования консерванта. Приводятся результаты двойного слепого исследования в параллельных группах, продемонстрировавшие высокую иммуногенную активность вакцины в отношении вирусов гриппа типов А и В. Уровень серопротекции для вакцины Гриппол® плюс составляет от 76 до 95%, что соответствует международным и национальным требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным вакцинам.

Обе серии вакцины Гриппол® плюс с содержанием в одной дозе по 5 по 10 мкг ГА каждого штамма вируса гриппа могут быть использованы для профилактики гриппа.

Summary

The article describes how Grippol® plus vaccine is manufactured without preservatives according to GMP, GCP and ICH requirements.

The described results are based on double-blind study. The results show high immunogenic activity vaccines for the flu type A and B.

The serological protection level for Grippol® plus vaccine is in 76 to 95% range, that corresponds to national and international standards for inactivated flu vaccines. Both types of the Grippol® plus vaccines (one dose 5 on 10 mkg of HA) may be used as flu preventive measures.

Литература

1. Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Беляева А.Л. и др. «Гриппол» – эффективный препарат для иммунизации лиц пожилого возраста против гриппа // Иммунология. 2000. № 2.
2. ГОСТР 52379-05: Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». – М.: Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, 2005.
3. СП 3.3.2.561-96 от 31.10.1996 г. Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов.
4. Приказ МЗ РФ № 129 от 15.04.1999 г. «Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов».
5. Заргарова Т.А., Мурашев А.Н., Гуськова Т.А. и др. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 832 с.
6. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – Киев: Морион, 2002. – 352 с.
7. Медуницын Н.В. Государственная система оценки безопасности вакцин // Вакцинация. 2000. № 2 (8). С. 253.
8. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа: Методические указания // МУ 3.3.2.1758-03, 2003.
9. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Медведев С.А. и др. Гриппол® плюс – инновационная защита от гриппа // Материалы научно-практической конференции «Вакцинология 2008. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней». Москва, 2008, 11 – 12 ноября. С. 90.
10. О внесении изменений в ст. 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»: Федеральный закон Российской Федерации от 30 июня 2006 г. // Закон РФ № 91.
11. Об утверждении правил лабораторной практики: Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.
12. Права пациентов, участвующих в клинических исследованиях лекарственных средств: Закон Российской Федерации о лекарственных средствах от 10.06.1998 г. // Закон. П. 9. С. 40.

13. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Вакцина Гриппол: этапы разработки, испытания и внедрения // Сборник трудов V Конгресса РААКИ «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Москва, 12 – 14 ноября 2002 г.
14. 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.
15. Приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в Российской Федерации».
16. Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ: ОСТ № 42-511-99, 1999.
17. Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова Л.А., Короткова Т.Н. Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с atopическими болезнями // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 3. С. 8
18. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. – ГОЭТАР-Медиа, 2006. – 592 с.
19. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации. 2-е изд. (доп.) / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Белоусова. – М., 2006. – 194 с.
20. Харит С.М., Лиознов Д.А., Николаенко С.Л. и др. Оценка реактогенности и безопасности вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной Гриппол плюс // Материалы научно-практической конференции «Вакцинология 2008. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней». Москва, 11 – 12 ноября, С. 120.
21. Beyer W., Palache A., Osterhaus A. Comparison of serology and reactivity between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccines: A review and meta-analysis of the literature // Clin. Drug. Invest. 1998; 15 (1): 1 – 12.
22. Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply // WHO/IVB/06.13; WHO/CDS/EPR/GIP/2006.1.
23. 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.

Эффективность живой гриппозной реассортантной вакцины при циркуляции дрейфовых вариантов вируса гриппа

Е.П. Григорьева¹, В.П. Дринецкий², Е.М. Дорошенко²,
Ю.А. Дешева¹, М.К. Ерофеева², В.Л. Максакова², Л.Г. Руденко¹

¹ ГУ «НИИ экспериментальной медицины» РАМН, Санкт-Петербург

² ГУ «НИИ гриппа» РАМН, Санкт-Петербург

Введение

В России использование генетических реассортантов для производства вакцинных штаммов и клинические испытания реассортантной живой гриппозной вакцины (ЖГВ) ведутся с 1977 года. В качестве доноров аттенуации использованы холодоадаптированные вирусы А/Ленинград/134/17/57 (H2N2) и А/Ленинград/134/47/57 (H2N2), приготовленные путем пассирования при низкой температуре (17 или 47 пассажей) на развивающихся куриных эмбрионах. Доноры аттенуации – вирусы В/Ленинград/14/17/55 и В/СССР/60/69 приготовлены тем же самым методом, что и вирусы гриппа типа А, и характеризуются температурочувствительностью и холодоадаптированностью.

Реассортантные вакцинные штаммы подготовлены согласно стандартам ВОЗ и имеют в составе генома шесть генов, кодирующих внутренние белки, – от донора аттенуации и два гена, кодирующих гемагглютинин (НА) и нейраминидазу (НА), – от актуального эпидемического вируса [1]. До 2003 года Россия была единственной в мире страной, производящей живую реассортантную холодоадаптированную вакцину. С 2003 года ЖГВ лицензирована и запущена в производство в США.

За период разработки и внедрения ЖГВ в практику здравоохранения в отделе вирусологии НИИ экспериментальной медицины подготовлено более 40-ка вакцинных штаммов гриппа типа А и В, при испытании которых показана их безвредность для разных контингентов населения.

Результаты целого ряда исследований свидетельствуют о высокой степени генетической стабильности применяемой в настоящее время реассортантной ЖГВ. Изучение реизолатов вакцинных штаммов А(H1N1) и А(H3N2), полученных от привитых детей, показало, что мутации в генах внутренних и неструктурных белков, играющие ведущую роль в аттенуации донорских штаммов А/Ленинград/134/47/57 (H2N2) и А/Ленинград/134/17/57 (H2N2), сохранялись во всех реизолатах [12, 14].

В настоящее время нет доказательств в пользу предположений о возможности взаимодействия между реассортантными штаммами, входящими в состав ЖГВ, и циркулирующими эпидемическими вирусами, которое привело бы к формированию новых вирулентных реассортантов. Наоборот, выявилось, что в дополнение к своей способности индуцировать иммунный ответ живые холодоадаптированные штаммы, входящие в состав ЖГВ, могут ограничивать репродукцию вирусов «дикого» типа при смешанной инфекции у хорьков [15]. Клинические испытания американской реассортантной ЖГВ на основе донора аттенуации А/Энн Арбор/6/60 (H2N2) показали, что при применении ЖГВ в условиях эпидемического подъема, вызванного вирусами А(H3N2), не происходило реассортации между вакцинными штаммами и «дикими» вирусами. Более того, именно вакцинные штаммы выступали как доминирующие вирусы при клиническом изучении у волонтеров и в опытах на хорьках,