

Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности коммерческих гриппозных инактивированных вакцин: полимер-субъединичной Гриппол плюс, субъединичной Инфлювак, сплит-вакцины Ваксигрип

С.М. Харит^{1,2} (Kharit-s@mail.ru), Д.А. Лиознов³, А.А. Рулёва^{1,2},
И.В. Фридман¹, Н.В. Чирун⁴, В.А. Априятин⁴

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

³ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

⁴ ООО «НПО Петровакс Фарм»

Резюме

Цель: сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности противогриппозных инактивированных вакцин полимер-субъединичной Гриппол плюс, субъединичной Инфлювак и сплит Ваксигрип в рамках профилактики гриппа у здоровых лиц 18 – 55 лет.

Материалы и методы. Сравнительное исследование в трех группах здоровых добровольцев с шифровкой сывороток. Рандомизация 1:1:1. Группа I – 100 человек, привитых «Гриппол® плюс», группа II – 100 человек, привитых «Инфлювак», группа III – 100 человек, привитых «Ваксигрип». Определяли антитела к гемагглюнину вируса гриппа каждого штамма, входящего в состав вакцины, в стандартной реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с шифрованием сывороток, полученных до прививки и на 28 день после вакцинации. Рассчитывали уровень сероконверсии (доля лиц, у которых титр антител повысился в 4 и более раз по сравнению с исходным), фактор сероконверсии (кратность прироста титра антител после вакцинации) и уровень серопротекции (доля лиц с титром антител $\geq 1:40$). Реактогенность оценивали по выраженности общих и местных реакций в течение 5 дней после вакцинации. **Результаты и обсуждение.** Оценка реактогенности: в целом количество и выраженность общих и местных реакций во всех группах было невелико, все реакции были легкими и проходили самостоятельно, не требуя медикаментозной коррекции. Показана хорошая переносимость. Отмечено в динамике достоверно меньшее число местных реакций на субъединичные вакцины. Оценка иммуногенности: Уровень серопротекций на 28 день после прививки к штамму А/Н1N1 составил: Гриппол плюс 95,0%, Инфлювак 95,0% и Ваксигрип 96,0%. Уровень серопротекции на 28 день к штамму А/Н3N2 составил в группе I (Гриппол плюс) – 90,9%, в группе II (Инфлювак) – 90,0%, в группе III (Ваксигрип) – 96,0%. Уровень серопротекции к штамму В на 28 день составил в группе I – 99,0%, в группе II – 100,0%, в группе III – 100,0%.

Заключение: установлена сходная эффективность вакцин Гриппол плюс, Инфлювак и Ваксигрип при вакцинации против штаммов гриппа А/Н1N1, А/Н3N2, В через 28 дней после вакцинации. Все исследуемые вакцины соответствовали критериям Комитета по патентованным лекарственным средствам (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) по иммуногенности вакцин против гриппа человека. Все вакцины имели близкий профиль безопасности, однако частота возникновения боли в месте инъекции, припухлости и зуда у привитых Гриппол плюс и Инфлювак была достоверно ниже, чем у привитых препаратом Ваксигрип.

Ключевые слова: грипп, вакцина, Гриппол плюс, Инфлювак, Ваксигрип

Comparative Assessment of Reactogenicity and Immunogenicity of Commercial Influenza Inactivated Vaccines: Polymer-Subunit Grippol plus, Subunit Influvac, Split Vaccine Waxigrip

S.M. Kharit^{1,2} (Kharit-s@mail.ru), D.A. Lioznov³, A.A. Ruleva^{1,2}, I.V. Fridman¹, N.V. Chirun⁴, V.A. Aprjatina⁴

¹ Federal State Budget Institution «Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases» Federal Biomedical Agency, St. Petersburg

² State Budget Institution of Higher Professional Education of Higher Training «Saint-Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Federal State Budgetary Institution of Education of Higher Professional Training Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁴ NPO «Petrovax Pharm», Moscow

Abstract

Objective. To compare the reactogenicity and immunogenicity of inactivated influenza vaccines: Grippol Plus polymer subunit vaccine, Influvac subunit vaccine, and Vaxigrip split vaccine as part of influenza prevention in people aged 18 – 55 with no pre-existing conditions.

Materials and methods. Comparative study of three groups of volunteers with no pre-existing conditions using coded serum samples. Randomisation: 1:1:1. Group 1: 100 people vaccinated with Grippol® Plus, Group 2: 100 people vaccinated with Influvac, Group 3: 100 people vaccinated with Vaxigrip. The study looked into the levels of specific hemagglutination-inhibition antibodies to influenza viruses in a standard hemagglutination inhibition assay (HAI), with the coding of sera obtained before the vaccination and 28 days post-vaccination. The seroconversion rate (share of patients with the antibody titer increase of more than 4x) and seroprotection rate (share of patients with antibody titer $\geq 1:40$) were measured. Reactogenicity was evaluated based on the intensity of systemic and local reactions during the first five days post-vaccination. **Results.** Reactogenicity: in general the number and intensity of systemic and local reactions in all the groups was insignificant, the reactions were mild and required no treatment with medications. Tolerability levels were high. There was a reliable decline in local reactions to subunit vaccines over time. Immunogenicity: the seroprotection rate for the A/H1N1 strain on day 28 post-vaccination was 95.0% for the Grippol Plus group, 95.0% for the Influvac group, and 96.0% for the Vaxigrip group. The seroprotection rate for the A/H3N2 strain on day 28 post-vaccination was 90.9% for the Grippol Plus group, 90.0% for the Influvac group, and 96.0% for the Vaxigrip group. The seroprotection rate for the B strain on day 28 post-vaccination was 99.0% for the Grippol Plus group, 100.0% for the Influvac group, and 100.0% for the Vaxigrip group.

Conclusion: the study found that the Grippol Plus, Influvac, and Vaxigrip vaccines have similar efficacy in vaccination against the A/H1N1, A/H3N2, and B strains 28 days post-vaccination. All the vaccines tested were in line with the CPMP requirements to the immunogenicity of human influenza vaccines. All the vaccines had a similar safety profile, but the incidence of injection site pain, swelling and itching was reliably lower in those vaccinated with the Grippol Plus and Influvac vaccines as compared to the Vaxigrip vaccine.

Key words: influenza, vaccine, Grippol Plus, Influvac, Vaxigrip

Введение

С момента открытия вируса гриппа и понимания его роли в патологии человека специалисты, занимающиеся этой проблемой, приводят все более значимые доказательства важности вакцинации против гриппа [1]. За последние десятилетия накоплены данные, позволившие определить группы риска (по возрасту, состоянию здоровья и др.) в которые вошли лица, у которых грипп чаще вызывает осложнения и смертельные исходы. Показано, что в группах риска по состоянию здоровья грипп увеличивает число госпитализаций, смертность, приводит к обострению хронических заболеваний, в частности сердечно-сосудистой патологии, реализующейся инфарктами и инсультами [2, 3]. В тоже время, начиная с пандемии гриппа 2009 – 2010 годов все больше сторонников необходимости вакцинации здоровых людей, так как это позволяет влиять на эпидемический процесс и снизить экономические потери [4, 5].

Вакцины против гриппа многочисленны и разнообразны, все содержат сходные антигены вирусов гриппа, актуальных для определенного сезона (устанавливает ВОЗ) [1, 6]. Но по технологии производства различают: расщепленные, субъединичные, виросомальные вакцины, в их состав могут быть введены различные адъюванты, способные специфически влиять на реактогенность и иммуногенность [7, 8]. Адъюванты, усиливающие иммунный ответ, позволяют снизить антигенную нагрузку. Поэтому поиски новых адъювантов ведутся всеми производителями вакцин [9]. Особое значение придается безопасности адъювантов, особенно после того, как при использовании в пандемию гриппа 2009 года в мире одной из гриппозных вак-

цин с новым адъювантом (Пандемрикс), было зарегистрировано увеличение случаев нарколепсии у привитых молодого возраста [10, 11].

В России применяются как отечественные, так и зарубежные противогриппозные вакцины, которые прошли доклинические, клинические исследования и проверку практическим применением на протяжении ряда лет [12 – 14]. Отечественная субъединичная адъювантная гриппозная вакцина Гриппол® плюс содержит в три раза меньше вирусных антигенов и иммуоадъювант Полиоксидоний [7]. Полиоксидоний безопасен и хорошо переносится, что доказано годами его клинического применения в качестве самостоятельного препарата – иммуномодулятора с 1996 года. Вакцина Гриппол® плюс применяется в России для массовой вакцинопрофилактики гриппа в рамках государственной программы «Здоровье» и Национального календаря профилактических прививок с 2009 года. В нашей стране также широко применяются сплит вакцина (Ваксигрип), субъединичная вакцина (Инфлювак)

Цель исследования: сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности противогриппозных инактивированных вакцин: полимер-субъединичной Гриппол плюс, субъединичной Инфлювак и сплит Ваксигрип в рамках профилактики гриппа у здоровых лиц 18 – 55 лет

Задачи исследования:

1. Сравнительная оценка местных и системных реакций после вакцинации противогриппозными инактивированными вакцинами: Гриппол® плюс, Инфлювак и Ваксигрип при однократном введении;
2. Оценка иммуногенности вакцин Гриппол плюс, Инфлювак, Ваксигрип.

Материалы и методы

Препараты – дозировка и схема приема

Вакцина Гриппол плюс, содержащая по 5 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2, В и 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний® в дозе 0,5 мл производства ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия.

Вакцина Инфлювак, содержащая по 15 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2, В в дозе 0,5 мл производства Эбботт Биолоджиалс Б.В., США.

Вакцина Ваксигрип, содержащая по 15 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2, В в дозе 0,5 мл производства Санофи Пастер С.А., Франция.

Все препараты вводились однократно, внутримышечно в верхнюю треть плеча в объеме 0,5 мл. С целью маскировки на упаковке вакцины указывался шифр – серия 100, 200 или 300 без указания наименования вводимой вакцины.

Дизайн исследования. Сравнительное исследование в трех параллельных группах здоровых добровольцев с шифровкой сывороток. При включении в исследование после подписания информированного согласия добровольцы были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в следующие группы: группа I – 100 человек, привитых вакциной Гриппол® плюс, группа II – 100 человек, привитых вакциной Инфлювак, группа III – 100 человек, привитых вакциной Ваксигрип.

В исследование было включено 300 добровольцев в возрасте от 18 до 55 лет. Средний возраст участников составил $27,9 \pm 10,7$ лет. Между группами не было выявлено статистически значимых различий по этому показателю ($p = 0,989$), а также по другим базовым характеристикам ($p > 0,05$; табл. 1, 2). Доля мужчин варьировала в группах от 35,0% (группа II – Инфлювак) до 41,0% (группа I – Гриппол плюс) ($p = 0,682$).

Критерии отбора участников исследования:

1. Информированное согласие участника.
2. Добровольцы обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет.
3. Отсутствие противопоказаний к вакцинации против гриппа в соответствии с инструкциями по применению указанных вакцин.

Исходы исследования и методы их регистрации

В исследовании использовались общепринятые показатели оценки эффективности и безопасности изучаемых вакцин, примененные ранее в аналогичных клинических исследованиях. Нестандартные конечные точки в данном клиническом исследовании не оценивались.

Оценка эффективности. Оценка иммуногенности проводилась на основании уровня специфических антител к гемагглютинуину вируса гриппа каждого штамма (антигемагглютинирующих антител), который определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по общепринятой методике в специализированной лаборатории с использованием стандартных тест-систем и с шифрованием сывороток, полученных до прививки и на 28 день после вакцинации. Рассчитывали также фактор сероконверсии (кратность прироста титра антител после вакцинации), уровень сероконверсии (доля лиц, у которых титр антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным), и уровень серопротекции (доля лиц с титром антител $\geq 1:40$).

Оценка безопасности. Оценку общих и местных реакций проводили в течение 5 дней после вакцинации в соответствии с Методическими указаниями МУ 3.3.2.1758-03. Местные вакцинальные реакции включали: покраснение, припухлость, инфильтрат, зуд в месте введения. В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям. Общие (реакции включали: повышение температуры ($> 37,0$ °С), недомогание, головную боль, нарушение аппетита, миалгию, нарушение сна, боль в животе).

Оценка общих и местных реакций проводилась в первые 5 дней после вакцинации во время ежедневного визита. Спустя 5 дней сбор информации осуществлялся по телефону с верификацией на 28 день.

Статистические методы: При анализе данных было проведено предварительное тестирование той или иной переменной на нормальность распределения с помощью тестов Шапиро-Уилка, а также теста на асимметрию и эксцесс с указанием значения p при тестировании нулевой гипотезы о нормальном распределении переменной. В случае нормального распределения для статистического анализа применялись параметрические тесты: t -тест, парный t -тест, дисперсионный анализ (ANOVA) и дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM-ANOVA). При значительном отклонении от нормальности ($p < 0,05$) использовались соответствующие непараметрические тесты: тест Манна-Уитни, тест Уилкоксона, тест Крускала-Уоллиса. Для сравнения частоты развития нежелательных явлений между группами использован χ^2 -критерий и, в случае необходимости, точный тест Фишера (если количество наблюдений в какой-либо из ячеек было менее 5). Для межгруппового сравнения данных по эффективности (титры антител А/Н1N1, А/Н3N2, В) был использован дисперсионный анализ для логарифмически

Таблица 1.
Распределение добровольцев по полу в группах исследования

Пол	Группа 1 (Гриппол плюс)	Группа 2 (Инфлювак)	Группа 3 (Ваксигрип)	P (²)
Мужской	41 (41,0%)	35 (35,0%)	38 (38,0%)	0,682
Женский	59 (59,0%)	65 (65,0%)	62 (62,0%)	

Таблица 2.
Базовые характеристики участников

Группа	Параметр	Возраст, лет	сАД, мм рт.ст.	дАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	Температура тела, °С	ЧД, дых/мин
Группа 1 (Гриппол плюс)	N	100	100	100	100	100	100
	M	27,4	117,8	75,2	73,8	36,55	17,0
	SD	9,8	12,9	10,3	7,8	0,27	1,1
	95 % ДИ	(25,5; 29,4)	(115,2; 120,4)	(73,2; 77,3)	(72,3; 75,3)	(36,50; 36,60)	(16,8; 17,2)
	Min	18	87	58	56	36	16
	Max	54	150	110	94	37	20
	Me	22	118	75	72	36,6	16
	IQR	11	15,5	13	10	0,3	2
Группа 2 (Инфлювак)	N	100	100	100	100	100	100
	M	28,2	117,4	75,7	74,0	36,50	17,1
	SD	11,4	12,3	8,8	9,7	0,28	1,2
	95 % ДИ	(25,9; 30,4)	(114,9; 119,8)	(73,9; 77,5)	(72,0; 75,9)	(36,45; 36,6)	(16,8; 17,3)
	Min	18	93	51	53	35,6	16
	Max	55	156	98	101	36,9	20
	Me	22	118	75	72	36,5	16
	IQR	15	14,5	10	10	0,4	2
Группа 3 (Ваксигрип)	N	100	100	100	100	100	100
	M	28,2	117,4	75,4	75,1	36,50	17,0
	SD	11,0	14,2	8,9	7,8	0,27	1,4
	95 % ДИ	(26,0; 30,4)	(114,6; 120,3)	(73,6; 77,1)	(73,6; 76,7)	(36,44; 36,55)	(16,7; 17,2)
	Min	18	90	58	54	36	12
	Max	55	163	100	99	36,9	20
	Me	22,5	117,5	75	74,5	36,55	16
	IQR	16	19	10	10	0,4	2
P (Kr-W)		0,989	0,871	0,735	0,184	0,311	0,946

преобразованных данных. Для сравнительного анализа динамики изменения показателей иммуногенности на день до вакцинации и 28 день исследования было использовано построение обобщенной линейной модели (GLM). Для межгруппового сравнения качественных признаков (уровни сероконверсии и серопротекции, частоты возникновения различных общих и местных реакций), был использован χ^2 -критерий и при необходимости точный тест Фишера (если количество случаев было менее 5). Для оценки влияния типа вакцины и времени на частоту развития общих и местных реакций была использована модель обобщенной линейной регрессии (GLM). В качестве возможных ковариатов в модель были также включены пол и возраст добровольца. Все применяемые гипотезы носили двусторонний характер, и во всех случаях уровнем статистической значимости было

принято значение $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнена в программе Stata14.

Этическая экспертиза Данное исследование было проведено после получения одобрения Локальных этических комитетов (ЛЭК) исследовательских центров, которые осуществляли проверку программы НИР, информационного листка с формой информированного согласия. Все одобренные документы были получены до начала исследования.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ реактогенности трех вакцин проводили по развитию местных и системных реакций. Местные симптомы при введении всех трех вакцин относились к слабо выраженным и проявлялись в виде покраснения, припухлости, инфильтрата, боли и зуда в месте инъекции. Гиперемии и других местных реакций

средней и тяжелой формы выраженности в исследовании не было отмечено.

Общие вакцинальные реакции проявлялись повышением температуры ($> 37,0$ °C), недомоганием, головной болью, нарушением аппетита. Наиболее частыми симптомами являлись головная боль (у 11 – 17%), недомогание (15 – 18%), однако различий в зависимости от применявшейся вакцины не выявлено. Во всех группах отмечены единичные случаи миалгии, боли в животе, нарушения сна; различия в группах недостоверны. Все реакции были слабыми и проходили самостоятельно, не требуя медикаментозного вмешательства. Температурная реакция на вакцинные препараты выявлена у 19 участников: в группе 1 (Гриппол плюс) – у 7%, в группе 2 (Инфлювак) – 8%, в группе 3 (Ваксигрип) – 4%. Максимальная длительность температурных реакций не превышала 3-х дней. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,576$).

Сравнительный анализ реактогенности вакцин на основании зарегистрированных симптомов осуществляли с помощью модели обобщенной линейной регрессии GLM, где в качестве зависимой переменной использовался факт развития данной реакции у добровольца (Да/Нет), а в качестве предикторов применялись «вакцина», «день после прививки», а также их парное взаимодействие. Проведенный анализ местных реакций показал наличие статистически значимых различий между группами

в динамике (в течение 5 дней после вакцинации) по следующим показателям реактогенности: боль в месте инъекции в группе I (Гриппол плюс) отмечена у 20% привитых, в группе II (Инфлювак) – у 25%, в группе III (Ваксигрип) – у 39% ($p < 0,0001$); припухлость в группе I (Гриппол плюс) зафиксирована у 13% привитых, в группе II (Инфлювак) – у 11%, в группе III (Ваксигрип) – у 20% ($p < 0,05$); зуд в группе I (Гриппол плюс) – 6%, в группе II (Инфлювак) – 7%, в группе III (Ваксигрип) – 15% ($p < 0,05$) (данные приведены при сравнении реакций через 1 день после вакцинации). Таким образом, вакцина Ваксигрип характеризовалась большей частотой и длительностью местных проявлений, особенно в первые 3 дня после вакцинации (табл. 3).

Оценка иммуногенности вакцин проведена по динамике показателей среднего геометрического титров антител (СГТА) с помощью построения обобщенной линейной модели (GLM). Анализ не выявил статистически значимых отличий по динамике уровня антител к штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 ($p > 0,05$), в отношении к штамму В были обнаружены статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Так, при близких исходных уровнях антител к штамму В ($p = 0,316$) в группе III (Ваксигрип) наблюдался более резкий подъем уровня антител к 8 дню, который затем сопровождался небольшим спадом к 28 дню после прививки. Фактор сероконверсии ко всем трем штаммам соответствовал норме и не отличался между группами (табл. 4).

Таблица 3.

Частота развития общих и местных реакций в День 0 – День 2 после введения различных вакцинных препаратов

Регистрируемая реакция	День 0 (вакцинация)			День 1			День 2			P	
	Гриппол плюс	Инфлювак	Ваксигрип	Гриппол плюс	Инфлювак	Ваксигрип	Гриппол плюс	Инфлювак	Ваксигрип	I vs III	II vs III
Общие реакции, %											
Повышенная температура (37,0°C)	2,0	1,0	2,0	3,0	3,0	2,0	1,0	4,0	2,0	0,763	0,928
Недомогание	6,0	5,0	8,0	9,0	10,0	8,0	5,0	6,0	5,0	0,965	0,948
Головная боль	4,0	3,0	3,0	7,0	4,0	5,0	2,0	7,0	5,0%	0,574	1,000
Нарушение сна	1,0%	2,0%	1,0	4,0	4,0	1,0	2,0	1,0	0,0	0,082	0,0389
Нарушение аппетита	0,0	0,0	2,0	2,0	0,0	0,0	2,0	2,0	0,0	0,720	0,505
Боли в животе	1,0	0,0	2,0	2,0	0,0	1,0	1,0	2,0	3,0	0,721	0,283
Миалгия/артралгия	3,0	2,0	2,0	6,0	5,0	1,0	3,0	5,0	1,0	0,073	0,083
Местные реакции, %											
Боль в месте инъекции	22,0	23,0	40,0	20,0	25,0	39,0	9,0	14,0	24,0	<0,0001	
Покраснение	17,0	17,0	15,0	26,0	30,0	27,0	22,0	21,0	21,0	0,827	
Припухлость	6,0	10,0	14,0	13,0	11,0	20,0	10,0	13,0	16,0	0,0017	
Инфильтрат	5,0	6,0	6,0	9,0	10,0	3,0	8,0	9,0	2,0	0,161	
Зуд	2,0	7,0	10,0	6,0	7,0	15,0	6,0	10,0	10,0	0,0002	

Таблица 4.

Сравнение эффективности исследуемых вакцин на День 28 относительно требований СРМР

Параметр иммуногенности вакцина	Требование СРМР**	Результаты исследования		
		Группа I (Гриппол плюс)	Группа II (Инфлювак)	Группа III (Ваксигрип)
Штамм А/Н1N1				
Фактор сероконверсии	Более 2,5	7,20	7,57	8,06
Уровень сероконверсии	Более 40%	93,2%	94,6%	94,4%
Уровень серопротекции	Более 70%	95,0%	95,0%	96,0%
Штамм А/Н3N2				
Фактор сероконверсии	Более 2,5	3,78	4,59	4,32
Уровень сероконверсии	Более 40%	67,4%	77,8%	92,5%*
Уровень серопротекции	Более 70%	90,9%	90,0%	96,0%
Штамм В				
Фактор сероконверсии	Более 2,5	2,70	2,50	3,27
Уровень сероконверсии	Более 40%	71,4%	90,0%	93,8%
Уровень серопротекции	Более 70%	99,0%	100,0%	100,0%

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой I и II.

**Для каждого штамма по крайней мере один показатель должен отвечать указанным требованиям.

Анализ данных по уровню серопротекции и сероконверсии к штамму А/Н1N1 между группами не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Уровень серопротекции на 28 день после прививки составил 95,0% в группе I (Гриппол плюс), 95,0% в группе II (Инфлювак) и 96,0% в группе III (Ваксигрип). Уровень сероконверсии оценивали для исходно серонегативных привитых в каждой группе. Он достигал 93,2% в группе I, 94,6% – в группе II и 94,4% – в группе III.

Уровень серопротекции на 28 день к штамму А/Н3N2 не имел статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Процент добровольцев с защитным уровнем антител к штамму А/Н3N2 составил в группе Гриппол плюс – 90,9%, Инфлювак – 90,0%, Ваксигрип – 96,0%. Анализ выявил статистически значимые различия ($p = 0,014$) между группами по уровню сероконверсии среди изначально серонегативных участников (в группе Гриппол плюс – 67,4%, Инфлювак – 77,8% по сравнению с группой Ваксигрип – 92,5%).

По уровню серопротекции к штамму В между вакцинами не было выявлено статистически значимых различий. Процент добровольцев с защитным уровнем антител составил в группе I – 99,0%, в группе II – 100%, Ваксигрип – 100%. На 28 день для штамма В по уровню сероконверсии среди изначально серонегативных лиц не выявлено статистически значимых различий между группами ($p = 0,205$). В группах соответственно доля добровольцев с сероконверсией составила 71,4, 90,0, и 93,8%.

Таким образом, все три вакцины соответствовали требованиям СРМР/EWP/1045/01, London,

31 May 2001, предъявляемым к иммуногенной активности вакцин против гриппа человека, по всем трем вакцинным штаммам (табл. 4).

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование показало сходную эффективность вакцин Гриппол плюс, Инфлювак и Ваксигрип против штаммов А/Н1N1, А/Н3N2, В у здоровых лиц 18 – 55 лет к 28 дню после прививки, а также близкий профиль безопасности. Однако частота некоторых местных проявлений (боль в месте инъекции, припухлость, зуд) при применении вакцин Гриппол плюс и Инфлювак была достоверно ниже, чем вакцины Ваксигрип ($p < 0,05$).

Обсуждение основного результата исследования

Результаты исследования в целом согласуются с опубликованными другими авторами данными о высокой эффективности и безопасности инaktivированных гриппозных вакцин. Не выявлено достоверных различий в иммуногенности субъединичных и сплит вакцин. Более высокая частота местных реакций на расщепленную вакцину, вероятно, обусловлена антигенным составом. Субъединичные вакцины содержат только очищенные протективные белки (гемагглютинин и нейроминидазу), в расщепленную вакцину входят также фрагменты липидов и полисахаридов оболочки, а также внутренних белков вируса, что и могло обуславливать повышенную чувствительность, зуд и болезненность в месте введения препарата.

Сравнительная оценка иммуногенности и реактогенности двух субъединичных и одной расщепленной

вакцин подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость вакцинации инактивированными вакцинами против гриппа.

Выводы

1. Все три вакцины для всех трех штаммов соответствовали всем критериям иммуногенности СРМР, предъявляемым к вакцинам против гриппа и имели сопоставимые характеристики.
2. Проведенный анализ местных реакций показал статистически значимые различия между расщепленной и субъединичными вакцинами в динамике по показателям: боль, зуд и покраснение в месте инъекции.
3. Отечественная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс обладает меньшей реактогенностью и сопоставима по показателям иммуногенности с зарубежными инактивированными противогриппозными вакцинами.

Наличие отечественного препарата, соответствующего всем современным требованиям, дает преимущество российским специалистам

в профилактике такой опасной инфекции, как грипп. Отечественные вакцины семейства Гриппол с 2006 года применяются для массовой вакцинопрофилактики групп риска гриппа в рамках Национального проекта «Здоровье», а также для вакцинации детей в рамках Национального календаря профилактических прививок. По оценкам ведущих эпидемиологов, к 2011 году ежегодный охват населения прививками составил 25,6% (по сравнению с 0,2% в сезоне 1997–1998 гг.), при этом заболеваемость гриппом снизилась в 154,5 раза. Анализ показал наличие выраженной обратной зависимости между охватом населения вакцинацией и заболеваемостью гриппом в стране. ■

Конфликт интересов

Харит С.М., Фридман И.В., Рулева А.А. – чтение лекций (Санофи Пастер, Пфайзер, Микроген, Петровакс), проведение исследований (Микроген, Санофи Пастер, ГлаксоСмитКляйн, Петровакс).

ORCID

С.М. Харит orcid.org/0000-0002-2371-2460

Литература

1. Vaccines against influenza WHO position paper. Weekly epidemiological record. 2012; 87: 461 – 476. Доступно на: <http://www.who.int/wer>
2. Wong K.K., Jain S., Blanton L., Dhara R., Brammer L., Fry A.M. et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004 – 2012. *Pediatrics* 2013; 132: 796 – 804.
3. Millman J., Reed C., Kirley P.D., Aragon D., Meek J., Farley M.M. et al. Chaves improving accuracy of influenza-associated hospitalization rate estimates. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21 (9): 1595 – 1601. Доступно на: www.cdc.gov/eid.
4. Grohskopf L.A., Olsen S.J., Sokolow L.Z., Bresee J.S., Cox N.J., Broder K.R. et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2014–15 Influenza season. *MMWR*. 2014; 63 (32): 691 – 697.
5. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Костинов М.П. Эффективность и безопасность вакцины Гриппол® плюс у разных контингентов. *Consilium medicum*. Прил. «Педиатрия». 2010; 3: 30 – 33.
6. Virological surveillance updates. Доступно на: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport
7. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Стратегия совершенствования и методы оценки гриппозных вакцин. Гриппол® плюс современная защита от гриппа. *РМЖ*. 2008; 16 (22).
8. Talbot H.K., Coleman L.A., Zhu Y., Spencer S., Thompson M., Cheng Po-Yung – et al. Factors associated with maintenance of antibody responses to influenza vaccine in older, community-dwelling adults. *BMC Infectious Diseases*, doi:10.1186/s12879-015-0926-8.
9. Gillard P., Chu D.W., Hwang S.-J., Yang P.-C., Thongcharoen P., Lim F.S. et al. Long-term booster schedules with AS03A-adjuvanted heterologous H5N1 vaccines induces rapid and broad immune responses in Asian adults *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:142 doi:10.1186/1471-2334-14-142 Доступно на: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/142>
10. Herr n-Arita la K.D., Kornum B.R., Mahlios J., Jiang W., Lin L., Hou T. et al. CD4+ T Cell autoimmunity to hypocretin/orexin and cross-reactivity to a 2009 H1N1 influenza A epitope in narcolepsy. 2013; 5 (216) 216ra176. Доступно на: www.ScienceTranslationalMedicine.
11. Persson I., Granath F., Askling J., Ludvigsson J.F., Olsson T., Feltelius N. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. 2013 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine., 2014, 275; 172 – 190.
12. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в редакции Федеральных законов от 27.07.2010 № 192-ФЗ, от 11.10.2010 N 271-ФЗ, от 29.11.2010 № 313-ФЗ, от 06.12.2011 № 409-ФЗ, от 25.06.2012 № 93-ФЗ, от 25.12.2012 № 262-ФЗ, от 02.07.2013 № 185-ФЗ, от 25.11.2013 № 317-ФЗ, от 12.03.2014 № 33-ФЗ, от 22.10.2014 № 313-ФЗ).
13. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. Гриф и К. 2013: 328.
14. ГОСТ Р 52379-2005 «Национальный стандарт Российской Федерации надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).
15. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Фролова Н.В., Михеев В.Н., Рыжиков А.Б. и др. Влияние ежегодной иммунизации населения против гриппа на заболеваемость этой инфекцией в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* 2016; Том 15, 1 (86): 48 – 55.

References

1. Vaccines against influenza WHO position paper. Weekly epidemiological record. 2012; 87: 461 – 476. Available at: <http://www.who.int/wer>
2. Wong K.K., Jain S., Blanton L., Dhara R., Brammer L., Fry A.M. et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004 – 2012. *Pediatrics* 2013; 132: 796 – 804.
3. Millman J., Reed C., Kirley P.D., Aragon D., Meek J., Farley M.M. et al. Chaves improving accuracy of influenza-associated hospitalization rate estimates. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21 (9): 1595 – 1601. Available at: www.cdc.gov/eid.
4. Grohskopf L.A., Olsen S.J., Sokolow L.Z., Bresee J.S., Cox N.J., Broder K.R. et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2014–15 Influenza season. *MMWR*. 2014; 63 (32): 691 – 697.
5. A.V. Nekrasov, N.G. Puchkova, M.P. Kostinov. Efficacy and safety of the Grippol® Plus vaccine in different populations. *Consilium medicum*. *Pediatrics Appendix*. 2010; 3: 30 – 33.
6. Virological surveillance updates Available at: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport
7. Nekrasov A.V., Puchkova N.G.. Improvement strategy and methods for assessing influenza vaccines. Grippol® Plus: advanced flu protection. *Russian Medical Journal*. 2008; 16 (22) (in Russian)
8. Talbot H.K., Coleman L.A., Zhu Y., Spencer S., Thompson M., Cheng Po-Yung – et al. Factors associated with maintenance of antibody responses to influenza vaccine in older, community-dwelling adults. *BMC Infectious Diseases*, doi:10.1186/s12879-015-0926-8.
9. Gillard P., Chu D.W., Hwang S.-J., Yang P.-C., Thongcharoen P., Lim F.S. et al. Long-term booster schedules with AS03A-adjuvanted heterologous H5N1 vaccines induces rapid and broad immune responses in Asian adults *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:142 doi:10.1186/1471-2334-14-142. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/142>

10. Herr n-Arita la K.D., Kornum B.R., Mahlios J., Jiang W., Lin L., Hou T. et al. CD4+ T Cell autoimmunity to hypocretin/orexin and cross-reactivity to a 2009 H1N1 influenza a epitope in narcolepsy. 2013; 5 (216) 216ra176. Available at: www.ScienceTranslationalMedicine.
11. Persson I., Granath F., Askling J., Ludvigsson J.F., Olsson T., Feltelius N. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. 2013 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine. Journal of Internal Medicine, 2014; 275: 172 – 190.
12. Federal Law No. 61-FZ of 12 April 2010 On Circulation of Medicines (as amended by Federal Laws No. 192-FZ of 27 July 2010, No. 271-FZ of 11 October 2010, No. 313-FZ of 29 November 2010, No. 409-FZ of 06 December 2011, No. 93-FZ of 25 June 2012, No. 262-FZ of 25 December 2012, No. 185-FZ of 02 July 2013, No. 317-FZ of 25 November 2013, No. 33-FZ of 12 March 2014, No. 313-FZ of 22 October 2014) (in Russian).
13. Medication Expert Review Guidelines. Volume I. Grif & Co., 2013: 328 (in Russian)
14. State Sectoral Standard: R 52379-2005, Good Clinical Practice (GCP) (approved by Order No. 232-st of 27 September 2005 of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology) (in Russian)
15. Popova A.Y., Ezhlova E.B., Mel'n'ikova A.A., Frolova N.V., Miheev B.N., Rizhikov A.B. et al. Effect of annual influenza immunisation on influenza rates in Russia. Epidemiologia i Vakcinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; Volume 15; 1 (86): 48 – 55 (in Russian).

Протективная активность и безопасность бесклеточной коклюшной вакцины из вакцинных и свежeweыделенного штамма *Bordetella pertussis*

Е.М. Зайцев (pertussis@yandex.ru), И.Г. Бажанова, М.В. Брицина, Н.У. Мерцалова,, М.Н. Озерецковская

ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова», Москва

Резюме

В работе приведены данные изучения *in vivo* в экспериментах на мышах протективной активности и безопасности трех вариантов бесклеточной коклюшной вакцины (БКВ), содержащих комплекс протективных антигенов коклюшного микроба, из вакцинных и свежeweыделенного штаммов *Bordetella pertussis* с различными генетическими типами коклюшного токсина, пертактина и фимбрий. Все исследованные варианты БКВ обладали протективной активностью, соответствующей требованиям ВОЗ, и были безвредны при введении мышам одной иммунизирующей дозы, рекомендуемой для введения человеку (25 мкг), в тесте изменения массы мышей и чувствительности к гистамину. Препарат БКВ, содержащий антигены вакцинных и свежeweыделенного штаммов, обеспечил двукратное увеличение протективной активности, и также обладал протективными свойствами при экстремально высокой дозе заражения. Полученные результаты указывают на перспективность включения в состав БКВ антигенов вакцинных и свежeweыделенного штаммов *B. pertussis* с различными генетическими типами коклюшного токсина, пертактина и фимбрий.

Ключевые слова: штаммы *B. pertussis*, коклюшный токсин, пертактин, фимбрии, бесклеточная коклюшная вакцина, протективная активность

Protective Activity and Safety of Acellular Pertussis Vaccine from Vaccine and Freshly Isolated Strain *Bordetella pertussis*

E.M.. Zaitsev (pertussis@yandex.ru), I.G. Bazhanova, M.V. Britsina, N.U. Mertsalova, M.N. Ozeretskovskaya

Federal State Budgetary Institution of Science « I.I. Mechnikov Science-Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow

Abstract

Goal. Study of the protective activity and safety of acellular pertussis vaccine (APV) using freshly isolated strain of *B. pertussis*.

Materials and methods. Mice-hybrids F1 (CBAXC57Bl6). The *B. pertussis* strains: vaccine strains No. 305, No. 203, freshly isolated strain No. 287, the test neurotropic strain culture of *B. pertussis* No. 18323. Protective properties of the APV evaluated in accordance with the guidelines. Toxicity APV was studied by changes of body weight of mice, histamine-sensitizing properties, according to the instructions.

The results and discussion. The paper presents the study of the safety and protective activity of three options acellular pertussis vaccine (APV) containing a complex of protective antigens of pertussis microbe: APV1 of vaccine strains of *B. pertussis* No. 305, serovariant 1.2.0, the gene for the pertussis toxin *ptxA2*, pertactin *prn1* gene, genes fimbria 2 and 3 – *fim2-1* and *fim3A* and strain No. 203, serovariant 1.2.3, the gene for the pertussis toxin *ptxA4*, pertactin *prn1* gene, genes fimbria – *fim2-1* and *fim3A*; APV2 of freshly isolated strain of *B. pertussis* No. 287, serovariant 1.0.3, the gene for the pertussis toxin *ptxA1*, gene pertactin *prn2* genes fimbria – *fim2-1* and *fim3B*; APV3 of strains No. 305, No. 203 and No. 287. Shows the relationship between the protective activity of the APV and genetic types, pertussis toxin, pertactin and fimbriae in their composition. Protective activity APV1, APV2 and APV3 when infecting dose of 345 LD50 was 9.0 IPU/ml (international protective units per ml) of 10.3 IPU/ml and 19.9 IPU/ml, respectively. At extremely high dose of infection (3846 LD50) protective properties possessed only APV3, protective activity it was 9.2IPU/ml, in line with who requirements – at least 8 IPU/ml. **Conclusion.** Enhancing the protective effects of the vaccine APV3 and freshly isolated strain can be explained by the stimulation of cellular and humoral immunity to a broader spectrum of antigenic alternative structures in pertussis toxin, pertactin and fimbriae.

Key words: strains of *B. pertussis*, pertussis toxin, pertactin, fimbriae, acellular pertussis vaccine, protective activity