

ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ГРИППОЗНАЯ ВАКЦИНА УЛЬТРИКС® ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ 3–12 ЛЕТ

И. Фельдблюм¹, доктор медицинских наук, профессор,

А. Полушкина¹, кандидат медицинских наук,

Н. Коза¹, доктор медицинских наук, профессор,

И. Львова¹, доктор медицинских наук, профессор,

О. Перминова², кандидат медицинских наук

¹Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера

²Городская детская клиническая поликлиника №5, Пермь

E-mail: epidperm@mail.ru

В проспективном сравнительном рандомизированном клиническом исследовании установлено, что отечественная гриппозная инактивированная расщепленная вакцина Ультрикс® при иммунизации детей 3–12 лет характеризуется высоким профилем безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности.

Ключевые слова: грипп, дети 3–12 лет, гриппозная вакцина Ультрикс®, реактогенность, безопасность, иммуногенность, профилактическая эффективность.

Проблема профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей — одна из актуальных в педиатрии [1–3]. Как показывает практика, на грипп и ОРВИ приходится около 70% всех инфекционных заболеваний детей. Риск тяжелого течения заболевания и развития осложнений у детей значительно выше, чем у взрослых [4, 5].

Высокая интенсивность эпидемического процесса и осложненное клиническое течение заболевания в детской популяции обусловили введение в 2011 г. в Национальный календарь профилактических прививок обязательной вакцинации против гриппа, которой подлежат дети с 6-месячного возраста, школьники 1–11-го классов, студенты средних и высших учебных заведений. В России для массовой иммунизации детского населения в основном применяются субъединичная вакцина Гриппол Плюс и ее аналоги — вакцины Моногриппол и Гриппол Нео. По результатам ряда исследований [6, 7], субъединичные вакцины характеризуются более низкой эпидемиологической эффективностью, чем, к примеру, расщепленные вакцины. Отсюда актуально создание отечественных расщепленных гриппозных вакцин нового поколения с изучением их реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности.

В 2008 г. ООО «Форт» разработана отечественная гриппозная вакцина нового поколения Ультрикс®, которая успешно прошла доклинический этап исследований на лабораторных животных, клинические испытания на взрослых и была рекомендована для изучения возможности применения у детей.

Вакцина Ультрикс® разработана с применением инновационных технологий. Введение в ее состав высокоэффек-

тивного современного детергента октилгликозида позволило перевести в растворимое состояние поверхностные и внутренние антигены вируса гриппа с максимальным сохранением их антигенной активности и последующей самосборкой в виде виросом. Именно эта особенность вакцины позволяет создавать у привитых продолжительный и напряженный иммунитет.

Целью настоящего исследования было изучение реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности новой отечественной гриппозной вакцины Ультрикс® при иммунизации детей в возрасте от 3 до 12 лет.

Указанные характеристики вакцины изучали в сравнительном рандомизированном клиническом исследовании в 2 этапа. На 1-м этапе вакциной Ультрикс® были привиты 20 детей в возрасте от 6 до 12 лет. Группу сравнения составили 20 детей, привитых вакциной Ваксигрип. На 2-м этапе вакциной Ультрикс® были привиты 60 детей в возрасте 3–6 лет, вакциной Ваксигрип — 59 детей. Обе вакцины вводили в дозе 0,5 мл однократно, внутримышечно, в переднелатеральную поверхность бедра.

Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами и требованиями, регламентированными Хельсинкской декларацией и Надлежащей клинической практикой (ICH GCP) [8].

Обязательными условиями для включения в исследование были: наличие письменного информированного согласия родителей; отсутствие в анамнезе хронических заболеваний, аллергических реакций на куриный белок или предшествующую гриппозную прививку; отсутствие введения препаратов крови в течение 3 мес, предшествовавших вакцинации, и неучастие в любом другом клиническом исследовании.

Перед началом вакцинации проводили сбор анамнеза, термометрию, измерение АД, подсчет числа сердечных сокращений, ЭКГ и оценку функции внешнего дыхания — ФВД (для детей старше 5 лет). После предварительного клинико-инструментального скрининга были отобраны дети, соответствовавшие критериям включения в исследование.

Реактогенность вакцины оценивали по наличию местных и общих поствакцинальных реакций, степени их выраженности и продолжительности. Активное наблюдение привитых детей проводили в течение первых 30 мин, через 2, 5 и 8 ч после иммунизации и далее в течение первых 7 дней поствакцинального периода. На 8-й день после иммунизации родители получали дневник самонаблюдения, в который с 8-го по 21-й день вносили данные об общем состоянии ребенка, температуре тела, наличии поствакцинальных реакций, осложнений или нежелательных явлений. Местные реакции оценивали по величине (мм) участка гиперемии и отека (мм) в месте введения препарата, системные реакции — по степени повышения температуры тела и выраженности симптомов интоксикации (повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, боль в животе, тошнота и т.п.).

Безопасность вакцины оценивали в динамике иммунизации по показателям общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови и определения содержания IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Иммуногенность вакцины оценивали на базе Научно-исследовательского института гриппа Минздрава России (Санкт-Петербург) путем определения в сыворотке крови привитых антител к вирусу гриппа — штаммам А(H1N1),

А(Н3N2) и В с расчетом уровня серопротекции и сероконверсии. Уровень сероконверсии определяли по числу привитых, у которых исходный титр противогриппозных антител увеличился после иммунизации более чем в 4 раза, уровень серопротекции – по числу детей, у которых титр антител после вакцинации составлял 1:40 и выше.

О профилактической эффективности сравниваемых вакцин судили по количеству случаев гриппа и ОРВИ, зарегистрированных в течение 3 мес после вакцинации. Регистрация осуществлялась с помощью звонков (1 раз в неделю) родителям добровольцев в течение всего периода наблюдения.

При статистической обработке данных были использованы параметрические и непараметрические методы статистики; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [9].

При наблюдении привитых детей 6–12 лет в поствакцинальном периоде выявлена 1 местная поствакцинальная реакция у ребенка, привитого вакциной Ультрикс®. Реакция была слабовыраженной и проявлялась припухлостью (30 мм) в месте введения, которая сохранялась 3 дня и купировалась

самостоятельно без медикаментозной терапии. В группе привитых вакциной Ваксигрип поствакцинальных реакций не зарегистрировано. Кроме того, в группах наблюдения и сравнения зарегистрировано по 1 случаю нежелательных явлений, характеризовавшихся легким течением. После углубленного медицинского осмотра в 1 случае был поставлен диагноз острого респираторного заболевания, в другом – острого ринита и назначено симптоматическое лечение.

В общем анализе мочи у детей как основной группы, так и группы сравнения плотность и реакция мочи, а также число лейкоцитов и плоского эпителия были в пределах нормы и не менялись в динамике наблюдения. В осадке мочи белок, эритроциты, цилиндры, соли и бактерии отсутствовали.

Показатели общего анализа крови у всех добровольцев оставались в пределах нормы и не отличались статистически достоверно от результатов, полученных после вакцинации в обеих группах (табл. 1).

При оценке средних значений биохимических показателей крови (табл. 2) в 2 группах детей существенных изменений в динамике иммунизации не обнаружено. Все показатели находились в пределах нормы.

Таблица 1
Клинические показатели общего анализа крови у детей 6–12 лет при иммунизации вакцинами Ультрикс® и Ваксигрип (M±m)

Показатель (норма)	До вакцинации		7-е сутки		21-е сутки	
	Ультрикс®	Ваксигрип	Ультрикс®	Ваксигрип	Ультрикс®	Ваксигрип
Гемоглобин (110,0–145,0 г/л)	134,8±2,1	133,3±1,7	133,5±2,1	135,5±2,1	132,8±1,7	137,9±3,4
Цветовой показатель	29,6±0,3	30±0,2	30,1±0,2	29,4±0,3	29,6±0,1	29,4±0,2
Эритроциты (3,5–4,7·10 ¹² /л)	4,5±0,1	4,4±0,1	4,4±0,1	4,6±0,1	4,4±0,1	4,5±0,1
Лейкоциты (4,5–10,0·10 ⁹ /л)	7,1±0,3	6,9±0,2	7,1±0,3	8,0±0,2	8,0±0,2	8,4±0,3
Базофилы (0–1%)	0	0	0	0	0	0
Палочкоядерные (0,5–5,0%)	1,4±0,1	1,6±0,1	1,0±0,1	1,5±0,1	1,2±0,1	1,4±0,1
Сегментоядерные (35,0–65,0%)	57±1,5	54,4±0,6	53,2±1,4	53,6±1,5	51,4±0,6	52,3±1,2
Эозинофилы (0,5–5,0%)	2,9±0,4	2,4±0,3	3,6±0,3	2,1±0,2	3,3±0,4	3,4±0,2
Лимфоциты (24,0–54,0%)	33,5±1,3	34,6±0,7	38,1±1,3	37,6±1,4	38,9±0,4	37,1±1,1
Моноциты (2,0–10,0%)	5,1±0,3	6,8±0,4	4,5±0,2	5,1±0,3	5,3±0,3	4,9±0,2
СОЭ (4,0–10,0 мм/ч)	6,8±0,7	4,8±0,3	6,9±0,6	7,4±0,5	7,4±0,5	7,7±0,5

Таблица 2
Биохимические показатели крови у детей 6–12 лет при иммунизации вакцинами Ультрикс® и Ваксигрип (M±m)

Показатель (норма)	До вакцинации		7-е сутки		21-е сутки	
	Ультрикс®	Ваксигрип	Ультрикс®	Ваксигрип	Ультрикс®	Ваксигрип
АЛТ (5,0–42,0 Ед/л)	24,0±0,0,9	22,6±1,5	23,2±1,2	25,4±1,0	33,5±0,6	23,7±0,9
АСТ (6,0–48,0 Ед/л)	30,8±0,8	29,4±1,7	31,2±1,3	40,1±1,3	28,3±1,1	35,0±1,1
Билирубин общий (3,4–20,7 мкм/л)	9,8±0,3	10,4±0,3	10,7±0,3	11,8±0,3	10,3±0,3	12,0±0,3
Креатинин (35,0–110,0 мкмоль/л)	67,0±1,7	65,9±1,7	72,3±1,3	65,6±1,3	71,2±0,8	75,2±0,8
ЩФ (до 900,0 г/л)	318,6±32,8	330,0±32,8	242,8±16,8	350,9±16,8	238,1±15,1	261,3±15,1
Мочевина (2,2–7,2 ммоль/л)	3,9±0,3	4,0±0,3	3,9±0,1	3,6±0,1	4,0±0,1	4,1±0,1
Общий белок (62,0–82,0 г/л)	65,5±1,1	66,2±1,1	71,2±1,5	68,8±1,5	69,3±1,1	70,2±1,1
СРБ	0	0	0	0	0	0

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, СРБ – С-реактивный белок.

До иммунизации уровень IgE в среднем составлял 252,2±29,1 МЕ/мл у привитых вакциной Ультрикс® и 182,6±20,7 МЕ/мл – у привитых вакциной Ваксигрип, что, вероятно, связано с региональными особенностями Пермского края (крупный промышленный центр, высокий уровень антропогенной нагрузки). Однако уже к 21-му дню поствакцинального периода произошло достоверное снижение средних значений уровня IgE в 1,8 раза после иммунизации вакциной Ультрикс® и в 1,4 – после иммунизации вакциной Ваксигрип (p<0,05).

Установлена высокая иммуногенность вакцины Ультрикс®. Сероконверсия к вирусу гриппа типа А(Н1N1) наблюдалась у 60,0±7,7% привитых, к вирусу гриппа типа А(Н3N2) – у 80,0±6,3%, В «Брисбен» и В «Санкт-Петербург» – соответственно у 45,0±7,9 и 40,0±7,7% привитых. Серопротекция к вирусу гриппа типа А(Н1N1) установлена у 95,0±3,4% привитых, к вирусу гриппа типа А(Н3N2) у 90,0±4,7%, к В «Брисбен» и В «Санкт-Петербург» – соответственно у 45,0±7,9 и 60,0±7,7% привитых.

При иммунизации вакциной Ваксигрип сероконверсия наблюдалась к вирусу гриппа типа А(Н1N1) у 70,0±7,2%

привитых, к вирусу гриппа типа А(Н3N2) – у 45,0±7,9%, В «Брисбен» и В «Санкт-Петербург» – соответственно у 45,0±7,9 и 55,0±7,8% привитых. Серопротекция к вирусу гриппа типа А(Н1N1) установлена у 95,0±3,4% привитых, к вирусу гриппа типа А(Н3N2) – у 90,0±4,7%, В «Брисбен» и В «Санкт-Петербург» – соответственно у 40,0±7,7 и 40,0±7,7% привитых.

Хорошей переносимостью, безопасностью, низкой реактогенностью, высокой иммунологической и профилактической эффективностью характеризовалась вакцина Ультрикс® и при иммунизации детей в возрасте 3–6 лет. Так, в группе наблюдения зарегистрирована только 1 местная поствакцинальная реакция (в группе сравнения – 3). Все реакции возникли на 2-й день после иммунизации и держались в течение 2 дней и были слабовыраженными (за исключением 1 реакции, которая возникла на введение вакцины Ваксигрип и характеризовалась как среднетяжелая). Реакции не вызвали ухудшения общего состояния детей, купировались самостоятельно без назначения медикаментозной терапии.

При анализе общеклинических показателей крови (табл. 3) существенных изменений в динамике наблюдения

Общеклинические показатели крови у детей 3–6 лет при иммунизации вакцинами Ультрикс® и Ваксигрип (M±m) Таблица 3

Показатель	До вакцинации		7-е сутки		21-е сутки	
	Ультрикс®	Ваксигрип	Ультрикс®	Ваксигрип	Ультрикс®	Ваксигрип
Гемоглобин, г/л	132,5±0,9	132,5±1,6	139,0±0,9	142,6±0,9	133,1±1,6	145,3±1,5
Эритроциты, •10 ¹²	4,4±0,1	4,5±0,1	4,7±0,1	4,7±0,1	4,4±0,1	4,4±0,1
Лейкоциты, •10 ⁹ /л	5,8±0,1	6,1±0,1	7,1±0,1	7,1±0,1	5,7±0,1	5,8±0,1
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	313,9±1,6	316,5±1,1	352±0,9	348,8±0,9	236,9±2,5	258,5±2,6
Базофилы, %	0,4±0,1	0,3±0,1	0,0±0,1	0,0±0,1	0,2±0,1	0,8±0,1
Палочкоядерные, %	2,5±0,1	2,0±0,1	2,1±0,1	1,8±0,1	1,7±0,1	3,0±0,2
Сегментоядерные, %	48,5±0,7	52,0±0,4	63,7±0,5	66,5±0,2	60,9±0,5	53,3±0,5
Эозинофилы, %	1,9±0,1	1,3±0,1	1,6±0,2	1,8±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1
Лимфоциты, %	40,1±0,6	40,5±0,4	25,5±0,7	20,3±0,1	30,8±0,4	37,8±0,4
Моноциты, %	6,5±0,2	4,0±0,1	7,1±0,2	9,8±0,2	5,1±0,3	5,5±0,2
СОЭ, мм/ч	3,8±0,1	3,8±0,1	9,3±0,4	5,8±0,2	6,3±0,3	4,8±0,1

Биохимические показатели крови у детей 3–6 лет при иммунизации вакцинами Ультрикс® и Ваксигрип (M±m) Таблица 4

Показатель	До вакцинации		7-е сутки		21-е сутки	
	Ультрикс®	Ваксигрип	Ультрикс®	Ваксигрип	Ультрикс®	Ваксигрип
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,1	4,7±0,1	5,6±0,1	5,8±0,1	5,2±0,1	5,1±0,1
АЛТ, Ед/л	15,7±0,1	17,7±0,1	36,3±0,1	35,6±0,1	20,9±0,6	16,1±0,2
АСТ, Ед/л	18,6±0,4	22,3±0,3	27,2±0,1	27,5±0,1	22,3±0,6	11,8±0,7
Билирубин общий, мкм/л	17,6±0,7	25,6±0,7	7,6±0,1	7,7±0,1	17,9±0,4	17,2±0,1
ЛДГ, Ед/л	134,1±1,8	164,0±2,4	178,3±2,7	173,0±0,9	189,6±3,6	170,0±0,2
ЩФ, г/л	144,5±1,8	162,5±1,6	231,4±0,4	229,3±0,2	198,3±3,4	199,5±0,9
Мочевина, ммоль/л	4,4±0,1	4,8±0,1	6,5±0,1	6,6±0,1	7,2±0,2	7,8±0,1
Протромбиновый индекс	93,4±0,4	96,0±0,2	88,5±0,5	87,0±0,2	93,1±1,2	93,5±0,7

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

до вакцинации, на 7-й и 21-й дни после вакцинации не выявлено. Все показатели были в пределах нормы; достоверных различий в группах детей, привитых вакцинами Ультрикс® и Ваксигрип, не отмечалось ($p > 0,05$).

Результаты биохимического анализа крови (табл. 4) также не различались статистически достоверно в группах наблюдения и сравнения, все показатели соответствовали нормативным значениям.

Показатели общего анализа мочи в динамике наблюдения также характеризовались стабильностью. У ряда детей как в группе наблюдения, так и сравнения были обнаружены в небольших количествах бактерии, слизь и плоский эпителий в моче, что явилось нарушением правил взятия материала на исследование. Углубленное клинико-лабораторное обследование этих детей не выявило патологических изменений со стороны мочевыводящих путей. Достоверных различий между группами привитых 2 вакцинами не наблюдалось ($p > 0,05$).

Содержание IgE до вакцинации у многих детей было высоким как в основной группе ($35,0 \pm 3,9\%$), так и в группе сравнения ($22,0 \pm 3,7\%$), однако при тщательном опросе родителей и углубленном медицинском осмотре этих детей каких-либо проявлений аллергии у них не выявили, и они были включены в исследование. Стоит отметить, что все дети перенесли вакцинацию хорошо, ни у одного из них не наблюдалось поствакцинальных реакций или нежелательных явлений. В процессе иммунизации произошло достоверное снижение показателей; к 21-му дню наблюдения они достигли нормативных значений. У детей, у которых уровень IgE в крови оставался повышенным к 21-му дню поствакцинального периода, самочувствие и состояние здоровья не нарушалось, поствакцинальный период у них протекал благоприятно.

Показатели инструментальных методов исследования (ЭКГ и ФВД), проведенных с целью изучения безопасности вакцин, были в пределах нормативных значений как при скрининге, так и в период после иммунизации.

Установлена высокая иммуногенность вакцины Ультрикс® при иммунизации детей 3–6 лет, не уступавшая по уровню сероконверсии и серопротекции вакцине Ваксигрип. При иммунизации вакциной Ультрикс® серопротекция к вирусу гриппа типа А(Н1N1) была установлена у $72,1 \pm 5,8\%$ привитых, к вирусу гриппа типа А(Н3N2) и В – соответственно у $72,1 \pm 5,8$ и $92,0 \pm 3,5\%$. Сероконверсия к вирусу гриппа типа А(Н1N1) наблюдалась у $18,3 \pm 5,0\%$ привитых, к вирусу гриппа типа А(Н3N2) – у $33,3 \pm 6,1\%$, к вирусу гриппа В – у $58,3 \pm 6,4\%$.

Отмечена высокая профилактическая эффективность вакцины Ультрикс®: в течение 3 мес наблюдения в поствак-

цинальном периоде только у 2 (3,3%) добровольцев, привитых вакциной Ультрикс® и у 4 (6,8%) привитых вакциной Ваксигрип, были зарегистрированы ОРВИ; во всех случаях течение заболевания было легким, госпитализации не требовалось.

На основании проведенных исследований можно заключить, что отечественная гриппозная вакцина Ультрикс® не уступает по показателям реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности зарубежной вакцине Ваксигрип и может быть рекомендована для иммунизации против гриппа детского населения в рамках Национального календаря профилактических прививок.

Литература

1. Знаменская А.А., Фомина В.Л., Учайкин В.Ф. и др. Профилактика гриппа и ОРВИ у детей // Лечащий врач. – 2011; 6: 48–50.
2. Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Полушкина А.В. и др. Роль специфической профилактики и изоляционно-ограничительных мероприятий в снижении заболеваемости гриппом и ОРВИ детей организованных коллективов // Здоровье населения и среда обитания. – 2011; 2 (215): 44–7.
3. Максакова В.Л., Ерофеева М.К. Актуальные вопросы профилактики гриппа и ОРВИ // Фарматека. – 2013; 15 (268): 32–5.
4. Харламова В.Ф. Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений // Лечащий врач. – 2007; 1: 20–2.
5. Фельдблюм И.В., Полушкина А.В., Девятков М.Ю. и др. Эпидемиологическая эффективность специфической профилактики гриппа у детей. Сб. тезисов. II Всеросс. научно-практ. конф. «Вакцинопрофилактика и иммунореабилитация в практике врача». М., 2011; 35–6.
6. Хаитов Р.М., Некрасов М.А., Горбунов М.А. и др. Вакцинация Грипполом детей // Вакцинация. – 2001; 5 (17): 10–3.
7. Гендон Ю.З. Инактивированная расщепленная вакцина Ваксигрип // Вакцинация. – 2000; 11 (5): 31–3.
8. Никитюк Н.Ф., Горбунов М.А., Икоев В.Н. и др. Основные подходы к организации и проведению клинических исследований вакцинных препаратов // Мед. альманах. – 2012; 3 (22): 51–4.
9. Власов В.В. Эпидемиология. Учеб. пособ. для вузов / М.: ГЭОТАР-Мед, 2004; 464 с.

THE RUSSIAN INFLUENZA VACCINE ULTRIX® IN THE IMMUNIZATION OF 3-12-YEAR-OLD CHILDREN

Professor I. Feldblyum¹, MD; A. Polushkina¹, Candidate of Medical Sciences; Professor N. Koza¹, MD; Professor I. Lvova¹, MD; O. Perminova², Candidate of Medical Sciences

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy

²City Children's Polyclinic Five, Perm

This prospective randomized clinical trial has established that the Russian influenza split inactivated vaccine Ultrix® in the immunization of 3–12-year-old children is characterized by high safety profile, immunogenicity, and preventive efficacy.

Key words: influenza, 3–12-year-old children, influenza vaccine Ultrix®, reactogenicity, safety, immunogenicity, preventive efficacy.