

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАНДЕМИЧЕСКОЙ ГРИППОЗНОЙ МОНОВАКЦИНЫ ПАНДЕФЛЮ

М.К. Ерофеева¹, В.Л. Максакова¹, И.Ю. Никоноров¹, М.Г. Позднякова¹,
О.С. Котова¹, Е.А. Охупкина¹, В.Д. Евграфов¹, Е.М. Войцеховская¹,
А.А. Васильева¹, М.А. Стукова¹, Д.С. Бушменков², А.А. Романова²,
О.И. Киселев¹

¹ ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

² ФГУП «НПО Микроген» Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Проведена оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины гриппозной инактивированной субъединичной адсорбированной моновалентной (Пандефлю), штамм А/Калифорния/7/2009(H1N1v), у добровольцев в возрасте 18–60 лет при однократном и двукратном введении. В исследование было включено 70 добровольцев в возрасте 18–60 лет. Клиническое исследование вакцины Пандефлю (Вакцины гриппозной инактивированной субъединичной адсорбированной моновалентной, штамм А/Калифорния/7/2009(H1N1v)), проводилось на базе НИИ гриппа СЗО РАМН. В исследовании было включено 70 добровольцев в возрасте 18–60 лет, из них 38 женщин (54,3%) и 32 мужчины (45,7%) (средний возраст женщин составил 38,2 года, мужчин — 26,9 лет, средний возраст всех добровольцев был равен 31,7 года), которые методом рандомизации были разделены на 2 группы. Группа 1 — 50 добровольцев, привитых вакциной Пандефлю, группа 2 — 20 добровольцев, которым было введено плацебо. Местных и системных реакций сильной и средней степени выраженности отмечено не было. Все местные (у 6 добровольцев) и системные (у 6 добровольцев) реакции регистрировались после первой вакцинации, были слабой степени выраженности и имели транзиторный характер, исчезали без применения лекарственных средств, что доказывает хорошую переносимость и низкую реактогенность вакцины Пандефлю. Показатели клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи во все сроки наблюдения находились в пределах нормы. При изучении иммуногенности было показано, что после однократного введения вакцины Пандефлю уровень сероконверсии достигал 68%, уровень серопротекции 52%, при этом кратность прироста среднегеометрических титров антител в сыворотке крови достигала значение 5,8. Проведение двукратной вакцинации с интервалом введения 28 суток способствует увеличению показателей иммуногенности: уровня сероконверсии до 96%, уровня серопротекции до 74%, фактора сероконверсии до 10,8, что доказывает высокую иммуногенность как после первой вакцинации, так и после второй.

Ключевые слова: клинические исследования, пандемия, грипп, вакцина, Пандефлю.

CLINICAL TRIAL OF THE PANDEMIC INFLUENZA MONOVALENT VACCINE PANDEFLU

Erofeeva M.K., Maksakova V.L., Nickonorov I.Y., Pozdnyakova M.G., Kotova O.S., Okhupkina E.A.,
Evgrafov V.D., Voichevskaya E.M., Vasilyeva A.A., Stukova M.A., Bushmenkov D.S., Romanova A.A.,
Kiselev O.I.

Abstract. Evaluation of reactogenicity, safety and immunogenicity of the inactivated subunit influenza vaccine adsorbed monovalent (Pandeflu) on the base of strain A/California/7/2009 (H1N1v) was conducted in 70 volunteers

поступила в редакцию 14.06.2011
принята к печати 28.06.2011

© Ерофеева М.К. и соавт., 2011

Адрес для переписки:

Ерофеева Мариана Константиновна,
д.м.н., зав. лабораторией испытаний
новых средств защиты от вирусных
инфекций ФГБУ НИИ гриппа
Минздравсоцразвития РФ

197376, Санкт-Петербург,
ул. проф. Попова, 15/17, ФГБУ НИИ гриппа
Минздравсоцразвития РФ.
Тел./факс: (812) 234-60-32.
E-mail: erofeeva@influenza.spb.ru

aged 18–60 years immunized by one or two doses. A clinical trial of the vaccine Pandeflu was conducted in the St. Petersburg Institute of Influenza. The study group included 38 women (54,3%) and 32 men (45,7%). The average age of women was 38.2 years, men — 26.9 years, mean age of all volunteers was equal to 31.7 years. This group of volunteers was randomized in 2 subgroups. The first subgroup of 50 volunteers was vaccinated with Pandeflu, but the second one of 20 volunteers was given a placebo. The strong and moderate local and systemic reactions were not observed. All local (6 volunteers) and systemic (6 volunteers) reactions were recorded after the first vaccination. All these reactions were mild and transient and disappeared without any medical care. It proves the good tolerability and low reactogenicity of vaccine Pandeflu. Indicators of clinical and biochemical blood tests, a general analysis of urine during the study period were within normal limits. In the study of the immunogenicity it has been shown that after a single injection of vaccine Pandeflu the seroconversion rate reached 68%, but the level of seroprotection was 52%. The multiplication factor of the geometric mean antibody titer increase in serum reached a value of 5.8. Conducting of immunization with two doses of vaccine with the interval of 28 days increases the immunogenicity: the level of seroconversion rate increases up to 96%, but the level of seroprotection — up to 74%, seroconversion factor — up to 10.8. These data confirm high immunogenic potential vaccine in case of single dose as well as double doses administration. (*Infekc. immun.*, 2011, vol. 1, N 4, p. 349–354)

Key words: clinical trials, pandemia, influenza, vaccine, Pandeflu.

Введение

Наличие высокоэффективных отечественных препаратов для специфической профилактики гриппа является вопросом стратегической безопасности страны. Особенно остро необходимость в вакцинных препаратах возникает в случае развития пандемии гриппа, поскольку, по заявлению представителей крупнейших фармацевтических компаний ведущих стран-производителей гриппозных вакцин, в условиях пандемии они смогут обеспечить вакциной только 30% населения собственных стран. Введение в состав расщепленных или субъединичных гриппозных вакцин адьюванта позволяет, используя более низкую дозу антигена, повысить иммунологическую эффективность и обеспечить безопасность вакцины. Появление и циркуляция нового вируса гриппа подтипа А/Н1N1v [1, 2, 8], являющегося тройным реассортантом вирусов гриппа свиньи, человека и птиц и вызвавшего массовые заболевания людей во многих регионах земного шара, привели к объявлению ВОЗ 11 июня 2009 г. пандемии гриппа [8]. С момента появления нового вируса и начала его масштабного распространения, страны — производители гриппозных вакцин приступили к созданию пандемических моновакцин и проведению клинических исследований. В России осенью 2009 года клинические исследования инактивированной гриппозной субъединичной вакцины Пандефлю проводились в НИИ гриппа СЗО РАМН (Санкт-Петербург) и в НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН (Москва) [3].

В данной статье приводятся результаты изучения реактогенности, безопасности и имму-

ногенности вакцины Пандефлю, проведенные на базе НИИ гриппа СЗО РАМН.

Целью клинического исследования (I/II фаза) являлась оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины гриппозной инактивированной субъединичной адсорбированной моновалентной Пандефлю, штамм А/Калифорния/7/2009(Н1N1v), у добровольцев в возрасте 18–60 лет при однократном и двукратном введении.

Материалы и методы

Дизайн исследования: простое слепое плацебо-контролируемое сравнительное проспективное исследование. В исследование было включено 70 добровольцев в возрасте 18–60 лет, из них 38 женщин (54,3%) и 32 мужчины (45,7%), средний возраст женщин составил 38,2 года, мужчин — 26,9 лет, средний возраст всех добровольцев был равен 31,7 года, которые методом рандомизации были разделены на 2 группы. Группа 1 — 50 добровольцев, привитых вакциной гриппозной инактивированной субъединичной адсорбированной моновалентной Пандефлю, группа 2 — 20 добровольцев, которым было введено плацебо.

Исследование включало два этапа: первый этап проводили на ограниченном контингенте добровольцев с целью оценки переносимости и реактогенности вакцины Пандефлю и возможности проведения второго этапа на расширенном контингенте лиц. На первом этапе 30 добровольцев, включенных в исследование, были распределены на 2 группы: 20 человек получили вакцину Пандефлю, 10 человек — плацебо.

Исследуемые препараты. Вакцина гриппозная инактивированная субъединичная ад-

сорбированная моновалентная, суспензия для внутримышечного введения. Активные компоненты: вакцинный штамм вируса гриппа А/Калифорния/7/2009(H1N1v), алюминия гидроксид — $(0,475 \pm 0,075)$ мг. Консервант — тиомерсал (мертиолят) — $(50 \pm 7,5)$ мкг. Спецификация: ампулы по 0,5 мл, содержание гемагглютинина (НА) в препарате — 15 мкг/доза. Плацебо — вода для инъекций. Препараты вводили внутримышечно двукратно с интервалом 28 суток. Производитель: ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ.

Критерии оценки реактогенности и безопасности. Реактогенность вакцины и препарата плацебо оценивали путем регистрации местных и системных реакций, а также на основании субъективной оценки переносимости препарата добровольцами. Безопасность препаратов оценивали по результатам лабораторных исследований: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, а также изучения среднего уровня IgE в динамике.

Критерии иммуногенности. Оценка иммуногенности вакцины включала определение гуморального иммунитета на 28-е и 56-е сутки, который оценивали по фактору сероконверсии, среднегеометрическим титрам (СГТ), уровням сероконверсии и серопротекции в сыворотках крови привитых в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с куриными эритроцитами. Постановку РТГА выполняли в соответствии с МУ 3.3.2.1758–03 и международными требованиями [9]. Сыворотки крови добровольцев перед постановкой РТГА обрабатывали RDE.

Результаты

Клиническое исследование вакцины Пандефлю проводили осенью 2009 года на базе специализированной клиники НИИ гриппа СЗО РАМН по протоколу № ОСГ-III-00–009/2009 «Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности Вакцины гриппозной инактивированной субъединичной адсорбированной моновалентной, штамм А/Калифорния/7/2009(H1N1v) на добровольцах в возрасте 18–60 лет», на основании разрешения Комитета по Этике (протокол № 41 от 04 августа 2009 г.), разрешения на проведение клинических исследований Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (№ 331 от 12 августа 2009 г.). Протокол исследования был согласован в Комитете МИБП (от 03 августа 2009 г.) и ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича (от 03 сентября 2009 г.).

На первом этапе исследования местных и системных реакций сильной и средней степени выраженности не было отмечено ни у одного добровольца. Были выявлены местные реакции слабой степени выраженности — болезненность при пальпации в месте инъекции через 20 минут и 2 часа после вакцинации у 3-х из 30 добровольцев. В течение последующих 7 суток после вакцинации у 4-х добровольцев отмечались местные и у 3-х человек — системные реакции слабой степени выраженности. Нежелательные явления имели транзиторный характер и исчезали без применения лекарственных средств. Полученные в ходе проведения первого этапа данные о хорошей переносимости и низкой реактогенности препарата позволили рекомендовать проведение второго этапа клинического исследования [7].

На втором этапе в исследование были включены 40 здоровых добровольцев, из них 30 человек получили вакцину и 10 человек — плацебо. В течение первых семи суток после первой вакцинации у 2-х добровольцев были отмечены местные и у 3-х — системные реакции слабой степени выраженности, которые носили транзиторный характер, продолжительностью не более 3-х суток. Местные реакции были представлены болезненностью при пальпации в месте инъекции в первые — вторые сутки после вакцинации.

Зарегистрированные системные реакции были представлены повышением температуры тела до $37,1–37,5^{\circ}\text{C}$ (у 2-х добровольцев) через 2 часа после вакцинации, которая нормализовалась к вечеру этого же дня, и до $37,2–37,4^{\circ}\text{C}$ (у 2-х добровольцев) на 2-е сутки после вакцинации, которая также нормализовалась без применения лекарственных препаратов. Другие системные реакции были представлены кашлем, насморком, слабостью, гиперемией зева (все эти реакции наблюдались со 2-х по 7-е сутки у одного добровольца). У остальных добровольцев системные реакции были представлены повышенной утомляемостью, головной болью, которые исчезали на 2–3 сутки после вакцинации. Полученные результаты позволяют сделать вывод о хорошей переносимости и низкой реактогенности вакцины Пандефлю. Изменения средних показателей клинического анализа крови у всех добровольцев до вакцинации, через 28 суток после первой и после второй вакцинации были незначительными и находились в пределах нормальных значений. Показатели общего анализа мочи у добровольцев, привитых вакциной Пандефлю и получивших плацебо, в процессе динамического наблюдения незначительно колебались,

оставаясь в пределах нормы. Средние значения исходного уровня общего IgE у большинства добровольцев в обеих группах (80,0% в группе Пандефлю и 90,0% в группе плацебо) находились в пределах нормы. В группе Пандефлю среднее значение равнялось 71,0 кЕ/л, в группе плацебо — 53,1 кЕ/л. В процессе динамического наблюдения после 1-й и 2-й вакцинации (на 28-й и на 56-й дни) средние значения общего IgE у добровольцев не претерпели значительных изменений.

Оценка иммуногенности. Иммуногенность вакцины Пандефлю оценивали по уровню сероконверсии, уровню серопротекции, средней геометрической титра (СГТ) антител и фактору сероконверсии после однократной и двукратной вакцинации с интервалом введения 28 суток. Показатели иммуногенности вакцины Пандефлю по данным РТГА представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что у добровольцев, привитых однократно вакциной Пандефлю, уровень сероконверсии составил 68,0%, уровень серопротекции составил 52,0%, при этом фактор сероконверсии достигал значения 5,8. После двукратной вакцинации с интервалом введения 28 суток уровень сероконверсии увеличился до 96,0%, уровень серопротекции — до 74,0%, фактор сероконверсии — до 10,8. Таким образом, было установлено, что вакцина Пандефлю при двукратном введении с интервалом 28 суток по всем трем критериям оценки иммуногенности отвечает требованиям СРМР (Европейский комитет по патентованным лекарственным препаратам).

В результате проведенного исследования показана хорошая переносимость, безопасность и низкая реактогенность вакцины. При изучении иммуногенности препарата показано, что вакцина Пандефлю как после однократного, так и после двукратного введения с интервалом 28 суток, обладает высокими иммуногенными свойствами и соответствует требованиям СРМР, предъявляемым к инактивированным вакцинам. После завершения исследования вакцина Пандефлю была зарегистрирована (регистрационное удостоверение № ЛСР — 007987/09 от 13.10.2009) и рекомендована для применения на территории Российской Федерации для специфической профилактики гриппа у лиц в возрасте от 18 до 60 лет.

Обсуждение

Известно, что при пандемии гриппа происходит глобальное распространение инфекции в течение 1–2 лет с постепенным вытеснением вируса-предшественника [1, 8]. При

этом в эпидемический процесс вовлекаются все возрастные группы, что связано с низким уровнем или полным отсутствием популяционного иммунитета у населения. Специалисты ВОЗ предполагали, что максимальный подъем заболеваемости гриппом АН1N1v в странах Северного полушария будет наблюдаться в эпидемический сезон 2010–2011 гг. Подобная закономерность отмечалась и в предыдущие пандемии гриппа, охватывавшие земной шар, как правило, двумя, а иногда и тремя волнами.

К моменту начала клинических исследований вакцины Пандефлю специфический иммунитет у населения России к новому варианту вируса гриппа Н1N1v практически отсутствовал. Вместе с тем, по данным ВОЗ в ряде случаев у взрослых старше 60 лет имелась иммунологическая защита против штамма А(Н1N1), что было связано с предшествующим инфицированием людей данной возрастной группы вирусом, антигенно близким к новому [1, 5].

В России эпидемия гриппа Н1N1v, которая, по данным Федерального Центра по гриппу и ОРЗ, началась в последнюю неделю сентября 2009 года и продолжалась до середины января 2010 года, отличалась выраженной моноэтиологичностью. Из 753 выделенных за период эпидемии штаммов вируса гриппа 748 (99,3%) были охарактеризованы как подобные вирусу А/Калифорния/07/09 (Н1N1v) и только в 4-х случаях были выделены вирусы гриппа В [4]. В дальнейшем отмечалась циркуляция пандемического вируса гриппа на спорадическом уровне. Общая продолжительность эпидемии по стране составила 17 недель.

Вакцинация населения пандемическими отечественными вакцинами, в том числе и вакциной Пандефлю, была начата в ноябре–декабре 2009 г., продолжалась до мая 2010 г. и могла оказать определенное влияние на интенсивность эпидемического процесса, по крайней мере, среди взрослого населения страны. Средний показатель заболеваемости населения по официальным данным в целом составил 8,5%, в том числе среди взрослого населения — 4,3%. Наиболее активная роль в эту эпидемию принадлежала школьникам 7–14 лет и лицам старше 15 лет, которые первыми вовлекались в эпидемию. В то же время отмечена низкая заболеваемость лиц преклонного возраста. Средний показатель заболеваемости среди лиц в возрасте старше 65 лет в среднем составил 0,9%, что в 5,5 раз меньше, чем среди лиц в возрасте от 15 до 64 лет [8].

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОГЕННОСТЬ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ ПАНДЕФЛЮ, ПРИГОТОВЛЕННОЙ НА ОСНОВЕ ШТАММА А/КАЛИФОРНИЯ/7/2009(Н1N1V) (РТГА, КУРИНЫЕ ЭРИТРОЦИТЫ, RDE)

Препарат	Количество добровольцев	Уровень сероконверсии				СГТ			Фактор сероконверсии				Уровень серопротекции			
		После V1		После V2		До V1	После V1	После V2	После V1	После V2	После V1		После V2			
		абс.	%	абс.	%						абс.	%	абс.	%		
ПАНДЕФЛЮ	50	34	68,0±6,6	48	96,0±2,8	1 : 6,1	1 : 35,3	1 : 57,8	5,8	10,8	26	52,0±7,1	37	74,0±6,2		
Плацебо	20	0	0,0	3	15,0±8,0	1 : 8,7	1 : 9,0	1 : 9,7	1,0	1,1	3	15,0±8,0	3	15,0±8,0		

Осенью 2010 года населению России для иммунизации были предложены как сезонные трехвалентные гриппозные вакцины, в состав которых по рекомендации ВОЗ включен вакцинный штамм А/Н1N1v, так и моновалентные гриппозные вакцины А/Н1N1v. Неизрасходованную зимой и весной 2010 года моновалентную гриппозную вакцину Пандефлю при строгом соблюдении холодового режима хранения можно было использовать для вакцинации наиболее уязвимых контингентов: лиц с хроническими заболеваниями, студентов средних и высших учебных заведений и др.

Представлялось целесообразным до начала вакцинальной кампании 2010–2011 гг. провести исследования популяционного гуморального иммунитета к вирусу А/Н1N1v в разных регионах России среди различных возрастных групп, так как интенсивность эпидемии по продолжительности и показателям заболеваемости заметно отличалась: максимальные показатели были отмечены в городах Дальнего Востока и Сибири, минимальные — в городах Южного федерального округа [4, 8].

Проведенные в Санкт-Петербурге в мае 2010 года выборочные серологические обследования 112 здоровых взрослых лиц в возрасте 18–60 лет показали, что из 16 человек, привитых моновалентной пандемической вакциной Пандефлю в сентябре 2009 года, у 7 (44%) отмечены защитные титры антител — 1 : 40 и выше (1 : 40–1 : 640). Полученные результаты свидетельствуют о продолжительном сохранении поствакцинального иммунитета после введения вакцины Пандефлю. В то же время среди 96 непривитых лиц этого же возраста лишь у 16,5% отмечены защитные титры антител, СГТ антител составила 11,8, что указывало на возможность продолжения развития эпидемии пандемического гриппа А/Н1N1v в осенне-зимний сезон 2010–2011 гг.

Список литературы

1. Белов А.Б., Огарков П.И. Анализ эпидемиологической обстановки по гриппу А(Н1N1) и эпидемиологический прогноз // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 1. — С. 45–51.
2. Боев Б.В. Модель развития эпидемии гриппа А (Н1N1) в России в сезон 2009–2010 годов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 1 — С. 52–58.
3. Зверев В.В., Миронов А.Н., Костинов М.П. Результаты клинических исследований безопасности и реактогенности гриппозной вакцины (штамм А (Н1N1)/ California/7/2009) Пандефлю // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 4. — С. 86–90.

4. Карпова Л.С., Маринич И.Г., Столярова Т.П. Анализ эпидемии гриппа А/Калифорния/07/2009 (H1N1)v в России в сезон 2009–2010 гг. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — Т. 52, № 3. — С. 23–30.
5. Кузнецов О.К., Степанова Л.А. Продолжительность защиты от гриппа после инфицирования и вакцинации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009. — № 4 — С. 29–38.
6. Маринич И.Г., Смородинцева Л.А., Морозов И.В. Пандемия гриппа: прошлое, настоящее, будущее // Грипп и другие вирусные респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева, А.А. Сомининой, И.Г. Маринича. — М.: Боргес. — 2003. — С. 10–20.
7. Миронов А.Н., Бушменков Д.С., Дылдина Н.В., Романова А.А., Цаан А.А., Киселев О.И., Ерофеева М.К., Стукова М.А. Оценка переносимости и реактогенности пандемических вакцин против гриппа типа А/Н1N1 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2010. — № 3 — С. 32–35.
8. Онищенко Г.Г. Эпидемиологическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом А (H1N1) в Российской Федерации и в мире // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2010. — № 1 — С. 3–9.
9. Соминина А.А., Кривицкая В.З., Войцеховская Е.М. Практические рекомендации по лабораторной диагностике вирусных инфекций. — СПб., 2005. — С. 40.