

© Коллектив авторов, 2011
УДК

М. П. Костинов¹
докт. мед. наук

М. К. Ерофеева²
докт. мед. наук

С. М. Харит³
докт. мед. наук

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва

² Научно-исследовательский институт гриппа Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

³ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у разных контингентов

Вакцинопрофилактика — единственная социально и экономически эффективная мера борьбы с гриппом. Современные инактивированные гриппозные вакцины относятся к наиболее высокотехнологичным вакцинным препаратам. В статье представлены результаты оценки эффективности и безопасности отечественной инактивированной вакцины «Гриппол® плюс» у разных контингентов. Данный препарат имеет высокий профиль безопасности, хорошо переносится взрослыми и детьми, в том числе специальными контингентами, обладает хорошим противоэпидемическим потенциалом при иммунизации организованных коллективов, при вакцинации пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких, включая бронхиальную астму.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, грипп, хронические обструктивные болезни легких, Гриппол® плюс

ВОЗ считает вакцинопрофилактику единственной социально и экономически эффективной мерой борьбы с гриппом [1]. Анализ данных по оценке безопасности и противоэпидемической эффективности ежегодной вакцинации организованных коллективов разных возрастных категорий позволяет утверждать, что увеличение «иммунной прослойки» за счет включения новых контингентов, в том числе здорового работоспособного населения, представляется обоснованным и целесообразным. Так, по данным санитарных служб различных регионов России, ежегодная вакцинация, проводимая в полном объеме в течение нескольких последовательных лет в соответствии с национальным проектом «Здоровье», а также вакцинация организованных коллективов взрослых (по инициативе руководства коммерческих организаций) обеспечивает заметное снижение заболеваемости, что выражается в

сокращении продолжительности и тяжести эпидемий. В ряде таких регионов, как Москва, Санкт-Петербург, Свердловская область, Ставропольский край и других [2–5] в последние годы отмечают стабильно низкий уровень заболеваемости, подчеркивается предотвращенный экономический ущерб.

Современные инактивированные гриппозные вакцины относятся к наиболее высокотехнологичным вакцинным препаратам. Существующие производственные технологии позволяют получать высокоочищенные препараты без консервантов и антибиотиков, содержащие только протективные субъединицы вируса, ответственные за индукцию специфического иммунитета [6]. Отечественные современные инактивированные гриппозные вакцины представлены вакцинами семейства «Гриппол®». Отличительной особенностью этих вакцин от зарубежных субъединичных вакцинных препаратов является втрое сниженное содержание вирусных антигенов, что стало возможно за счет включения иммуномодулятора «Полиоксидоний». Эти препараты успешно применяют

Михаил Петрович Костинов
e-mail: vaccine@bk.ru

в России для массовой вакцинопрофилактики гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок и региональных программ вакцинопрофилактики.

Вакцина «Гриппол® плюс» (ЛСР-006981/08-010908) представляет собой инактивированную полимер-субъединичную вакцину и содержит высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа *A(H1N1)*, *A(H3N2)* и *B*, рекомендованные ВОЗ на текущий эпидсезон, и иммуноадъювант «Полиокидоний». Препарат не содержит консервантов и антибиотиков, выпускается в современной упаковке — шприц-дозе. Вакцина одобрена для массовой иммунопрофилактики гриппа у детей с 3 лет, подростков и взрослых без ограничения возраста. В настоящее время завершается процесс регистрации вакцины для применения у детей с 6-месячного возраста.

Цель данной статьи — обзор результатов исследований по оценке эффективности и безопасности отечественной инактивированной вакцины «Гриппол® плюс» у разных контингентов.

Безопасность и иммуногенность «Гриппол® плюс» при вакцинации здоровых взрослых

Иммуногенность и безопасность вакцины «Гриппол® плюс» у здоровых взрослых добровольцев оценивали в рамках двойного слепого закрытого рандомизированного сравнительного контролируемого клинического исследования в параллельных группах. Исследование включало 300 здоровых взрослых мужчин и женщин 18–55 лет. Участники были отобраны в соответствии с критериями включения/исключения, определенными утвержденным протоколом клинического испытания. Препаратом сравнения служила вакцина «Гриппол®».

Оценка безопасности. Анализ количества и выраженности общих реакций подтвердил низкую реактогенность вакцины. У 95 % привитых отмечалось бессимптомное течение вакцинального процесса. В 5 % случаев отмечены слабовыраженные вакцинальные реакции, что соответствует результатам применения коммерческих серий гриппозных субъединичных вакцин. У 3,1 % вакцинированных регистрировали местные реакции в виде небольшой гиперемии (до 50 мм) и болезненности в месте инъекции, сохранявшейся до 2 сут после введения вакцины. Ни у одного привитого не регистри-

ровано сильных общих вакцинальных реакций или поствакцинальных осложнений [7].

Оценка иммуногенности. Иммуногенность вакцины определяли методом РТГА в парных сыворотках, взятых до и спустя 21 день после иммунизации. Серологические параметры, характеризующие иммуногенность вакцины, оценивали согласно Руководству по гармонизации требований к противогриппозным вакцинам Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам (СРМР/ВWP/214/96) [8]. По результатам анализа, среди исходно серонегативных вакцинированных число лиц с четырехкратной сероконверсией после вакцинации составило 73,5–89,1 % для трех вакцинных штаммов; кратность нарастания титров для штаммов *A(H1N1)*, *A(H3N2)* и *B* составила 15,9; 6,7 и 8,1, соответственно; уровень серопротекции — 76–95 % [9]. Таким образом, результаты исследований продемонстрировали высокую иммуногенность, безопасность и хорошую переносимость вакцины при иммунизации взрослых.

Безопасность и противоэпидемическая эффективность вакцины «Гриппол® плюс» у детей 3–17 лет

Оценка безопасности. Клиническое наблюдение за реактогенностью вакцины «Гриппол® плюс» при иммунизации 153 детей 3–17 лет проводили на базе НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург) в соответствии с протоколом, утвержденным национальными компетентными органами [10]. Контроль за состоянием привитых и регистрацию поствакцинальных реакций проводили в течение 5 дней после прививки.

Местные реакции в форме болезненности, гиперемии и уплотнения в месте инъекции непосредственно после вакцинации регистрировали у 13,1 % привитых. Субъективно на болезненность жаловались только дети старших возрастных групп (7–17 лет). Объективные же проявления местной реакции в первые 2 сут в виде небольшой гиперемии и уплотнения при отсутствии жалоб на болезненность чаще диагностировали у детей 3–6 лет. Размеры гиперемии и уплотнения не превышали, в основном, 3–6 мм, у трех детей размер гиперемии составил, соответственно, 10; 20 и 30 мм, у одного ребенка зарегистрировано уплотнение до 15 мм. Все наблюдаемые явления в месте инъекции относились к нормальным реакциям

слабой степени выраженности, не вызывали дискомфорта у детей и исчезали самостоятельно в течение 2–4 дней.

Системные реакции в виде головной боли и недомогания, боли в животе, нарушения сна отмечали в 2,6–6,3 % случаев только у детей школьного возраста старше 6 лет, что не позволяло исключить их связь с другими факторами (учебной и физической нагрузкой, наслоившимися интеркуррентными заболеваниями). В целом, анализ безопасности вакцины показал, что препарат хорошо переносится детьми, реакции зарегистрированы у небольшого числа привитых и относятся к нормальным реакциям слабой степени выраженности. Полученные результаты позволили заключить, что «Гриппол® плюс» — слабореактогенный препарат, который имеет высокий уровень безопасности и может быть рекомендован для широкого применения в детской практике, в том числе в рамках Национального календаря прививок.

Оценка противоэпидемической эффективности. Исследования противоэпидемической эффективности вакцины «Гриппол® плюс» при вакцинации организованных коллективов школьников проведены в Подольске Московской обл. и в Санкт-Петербурге в эпидсезон 2008/2009 г.

Проспективное открытое исследование, проведенное в Подольске в период подъема заболеваемости ОРВИ и гриппом с декабря по май 2008–2009 г., включало 9 школ. Всего в исследовании приняли участие 3 203 ребенка 7–15 лет. Контрольную группу составили здоровые дети, от родителей которых не было получено согласия на вакцинацию ($n = 1\ 253$). Основную группу ($n = 1\ 950$) составили здоровые дети, не имевшие противопоказаний к вакцинации, родители которых подписали информированное согласие. Для подтверждения клинического диагноза грипп выполнено выборочное вирусологическое исследование носоглоточных смывов, взятых у заболевших (вакцинированных и невакцинированных) в начале острого инфекционного процесса.

Анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в течение 6 мес после иммунизации показал, что «Гриппол® плюс» обладает высокой противоэпидемической эффективностью, снижает заболеваемость гриппом привитых в 4,7 раза по сравнению с непривитыми, другими ОРВИ — в 1,4 раза. Индекс и коэффициент противоэпидемической эффективности вакцины составили 4,7 и 78,7 %, соответственно. В исследовании

показана важная роль создания «иммунной прослойки» в снижении общей заболеваемости в коллективах: в школах с высоким охватом прививками (60 % учащихся и более) общий уровень заболеваемости ОРВИ (число случаев на 1 тыс. чел.) был на 40 % ниже по сравнению со школами с охватом прививками < 60 % [11].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Санкт-Петербурге в период с ноября по апрель 2008–2009 г., включало 5 школ. В исследовании приняли участие 2 768 здоровых детей в возрасте 7–17 лет. Контрольную группу (1 766 детей) составили школьники, которые на момент вакцинации были здоровы и не имели противопоказаний, но от родителей которых не было получено согласия на вакцинацию [12]. Охват прививками по школам составил в среднем 36,1 %, варьируя по школам от 26,0 до 45,5 %.

Мониторинг заболеваемости проводили в течение 6 мес после прививки. Для подтверждения клинических диагнозов была проведена выборочная серологическая расшифровка заболеваний. Дополнительно анализировали продолжительность, степень тяжести и количество осложнений у заболевших в основной и контрольной группах.

Контроль безвредности и оценка переносимости вакцины «Гриппол® плюс» показали, что препарат имеет высокий профиль безопасности и хорошо переносится — ни у одного наблюдаемого привитого ребенка не было зарегистрировано выраженных общих и местных поствакцинальных реакций и осложнений. Показатели противоэпидемической защиты — индекс и коэффициент (К и Е), рассчитанные с учетом серологического подтверждения диагноза грипп, составили 2,5 и 59,8 %, соответственно, при среднем охвате исследуемых коллективов прививками 36,1 %, что еще раз наглядно показывает важность создания достаточной иммунной прослойки. Кроме того, вакцинация против гриппа снижала общую заболеваемость респираторными инфекциями в 1,4 раза.

Анализ тяжести течения заболевания среди привитых и непривитых выявил, что частота случаев средней тяжести болезни у привитых составила 8,6 % и была статистически достоверно ниже (в 2,5 раза) по сравнению с группой непривитых (21,3 %). Эта разница была более выражена у детей начальной школы (1–4 классы) — 7,3 и 24,3 % среди привитых

и непривитых, соответственно. Дополнительно было отмечено, что иммунизация препаратом «Гриппол® плюс» способствовала уменьшению в 2,5 раза числа осложнений ОРЗ по сравнению с таковыми в группе непривитых [12].

Таким образом, результаты исследования показали высокую безопасность и противоэпидемическую эффективность вакцины, что подтверждает обоснованность и целесообразность массовой вакцинопрофилактики организованных коллективов детей.

Безопасность и эффективность вакцины «Гриппол® плюс» у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких

Особый интерес представляют результаты двухлетнего исследования, посвященного оценке безопасности, переносимости и профилактической эффективности вакцины у пациентов пульмонологического профиля, проведенного специалистами НИИВС им. И. И. Мечникова (Москва) [12]. В исследуемую группу были включены 65 пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктатической болезнью, а также лица с сочетанной патологией. Все пациенты находились в периоде ремиссии и получали соответствующую базисную терапию.

Оценка безопасности вакцины показала, что она хорошо переносилась больными и не приводила к обострению основного заболевания. Умеренные местные реакции в виде покраснения, болезненности и уплотнения в месте инъекции регистрировали у 4,6 % пациентов. Общие реакции (субфебрильная температура, недомогание, головная боль) отмечены у 12,3 % вакцинированных. Все реакции были легкими и проходили самостоятельно, не требуя медикаментозного вмешательства. Оценка клинического статуса в динамике не выявила прогрессирования основного заболевания и ухудшения самочувствия пациентов.

Оценка состояния привитых спустя 6 мес после иммунизации показала, что применение вакцины «Гриппол® плюс» у пациентов пульмонологического профиля способствовало снижению частоты ОРЗ в 1,4 раза, частоты обострений бронхообструктивного синдрома — в 2,5 раза, частоты амбулаторных визитов по поводу ОРЗ или обострения основного заболевания — более чем в 2 раза, потребности в стационарной помощи — в 3,9 раза. В поствакцинальном пе-

риоде ни у одного пациента не усилилась степень тяжести основного заболевания, отмечено снижение потребности в антибиотиках, у двух пациентов полностью отменены системные глюкокортикостероидные препараты [13].

Безопасность вакцинации против гриппа беременных

В плацебо-контролируемом исследовании была проведена вакцинация против гриппа 91 беременной с использованием полимер-субъединичной вакцины «Гриппол® плюс», субъединичной вакцины зарубежного производства и плацебо.

Анализ результатов вакцинации против гриппа беременных с использованием субъединичного и полимер-субъединичного препаратов выявил, что после иммунизации возможны умеренно выраженные местные реакции в виде боли и уплотнения мягких тканей в зоне инъекции, которые проходят на 2-е сут самостоятельно. У 14,28 % вакцинированных «Гриппол® плюс» выявляли гиперемию в зоне введения препарата, что характеризует слабо выраженную местную воспалительную реакцию. Все наблюдаемые реакции проходили самостоятельно в течение 2–3 дней. В позднем вакцинальном периоде местных изменений не зарегистрировано.

Общие реакции в группе беременных, вакцинированных как «Гриппол® плюс», так и зарубежной вакциной, были слабыми и, по некоторым признакам, встречались реже, чем в группе плацебо ($p < 0,05$). Вакцинация не отражалась на уровне общей заболеваемости беременных и не оказывала влияние на общее самочувствие.

Проведенное наблюдение позволило выявить, что клиническая переносимость отечественной вакцины против гриппа «Гриппол® плюс» сопоставима с показателями субъединичной вакцины зарубежного производства по частоте местных, и общих реакций. Это является поводом к расширению частоты использования отечественного препарата «Гриппол® плюс» у беременных с минимальным риском развития нежелательных поствакцинальных реакций.

Заключение

Обзор результатов исследований по оценке безопасности и эффективности современной

полимер-субъединичной отечественной гриппозной вакцины «Гриппол® плюс» позволяет заключить, что данный препарат имеет высокий профиль безопасности, хорошо переносится взрослыми и детьми, в том числе специальными

контингентами лиц, обладает хорошим противоэпидемическим потенциалом при иммунизации организованных коллективов, при вакцинации пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких, включая бронхиальную астму.

Литература

1. *World Health Organization*, www.who.int/wer No. 33. 2005, 0 277–288).
2. Сайт Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Москва. <http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid>
3. Сайт Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской обл. ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области: <http://www.66.rospotrebnadzor.ru/publications/8/>
4. Сайт Управления здравоохранения мэрии г. Череповец. Информационная конференция «Об итогах деятельности муниципальных учреждений здравоохранения г. Череповец в 2007 г. и задачах на 2008 г. Доступно на сайте: <http://www.doktor35.ru/modules/tinycontent/index.php?id=135>
5. Сайт Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ставропольскому краю: <http://www.stavprn.ru/sao/>
6. Некрасов А. В., Пучкова Н. Г. Стратегия совершенствования и методы оценки гриппозных вакцин. Гриппол® плюс — современная защита от гриппа // РМЖ. 2008. Т. 16 (22).
7. Харит С. М., Лиознов Д. А., Николаенко С. Л. и др. Оценка реактогенности и безопасности вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной «Гриппол® плюс» // В сб.: Материалы научно-практической конференции «Вакцинология-2008. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней». М., 11–12 ноября 2008.
8. *Concept Paper on the Revision of the CPMP/BWP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for In-*

Гриппол® плюс

 **НПО ПЕТРОВАКСФАРМ**
Препараты будущего – сегодня

Вакцина национального календаря профилактических прививок для детей

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

Высокоэффективная и безопасная защита от гриппа



Телефон горячей линии: (495) 768-81-50
www.petrovax.ru

- fluenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96). / London, 31 May, 2001 / / CPMP/EWP/1045/01.
9. *Войцеховская Е. М., Вакин В. С., Васильева А. А. и др.* Результаты анализа иммуногенности новой гриппозной вакцины Гриппол® плюс / / Эпидемиол. и вакцинопроф. 2009. № 1 (44). С. 40–45.
 10. *Харит С. М., Начарова Е. П., Черняева Т. В.* Безопасность инактивированной полимер-субъединичной тривалентной гриппозной вакцины. Пострегистрационное наблюдение / / Вопр. современной педиатрии. 2009. № 4. С. 30–34.
 11. *Ильина Т. Н.* Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимер-субъединичной вакцины при иммунизации школьников / / Вопр. современной педиатрии. 2009. № 8 (5). С. 48–52.
 12. *Ерофеева М. К., Никонов И. Ю., Максакова В. Л. и др.* Оценка эффективности применения гриппозной вакцины Гриппол® плюс у детей школьного возраста в период эпидемии гриппа 2008–2009 г. / / Эпидемиол. и вакцинопроф. 2010. № 3.
 13. *Чебыкина А. В., Костинов М. П., Магаршак О. О.* Оценка безопасности и эффективности вакцинации против гриппа / / Эпидемиол. и вакцинопроф. 2010.
 14. *Черданцев А. П. и др.* Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных / / Мед. альманах. 2011. № 4 (17).

Kostinov M. P.¹, Erofeeva M. K.², Harith S. M.³

¹ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

² Research Institute of Influenza Ministry of Health and Social Development, St. Petersburg

³ Scientific Research Institute of Children Infectious Diseases, Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg

Efficacy and safety of influenza vaccination of different contingents

Influenza specific immune prophylaxis is key socially and economically effective preventing measure. Modern inactivated influenza vaccines are safe and highly technological drug products. This article summarize the data from independent trials on domestic influenza inactivated vaccine "Grippol® plus" safety, effectiveness and efficacy in different populations. Vaccine possesses high safety profile, is well tolerated by children and adults, including especial contingents, and provides good anti-epidemic effect; that was demonstrated for schoolchildren, adults, pregnant, and patients with chronic obstructive diseases, including bronchial asthma.

Key words: *vaccine, influenza, chronic obstructive pulmonary disease, Grippol® plus*