

Оценка профилактической эффективности инактивированной гриппозной вакцины цельновирионного типа в эпидемиологических наблюдениях.

*А.С. Шадрин, М.К. Ерофеева, В.Л. Максакова, И.Л. Кольванова,
В.М. Николаева, А.В. Чернобокова
НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург*

Стратегической основой борьбы с гриппом является специфическая профилактика (1). Объемы производства и потребления гриппозных вакцин нарастают: в 2000г. В США было реализовано 239 доз на 1000 населения, в Германии и Англии – по 186 доз (4), в России – 145 доз.

Иммунизация населения против гриппа стала самой массовой из профилактических прививок.

Основные показатели качества стандартных инактивированных гриппозных вакцин (ИГВ) приближаются, по-видимому, к потенциальному пределу (3). Во-первых, степень очистки от балластных веществ обеспечивает возможность парентеральной иммунизации детей с 6-месячного возраста и взрослых без каких-либо ограничений по состоянию здоровья за исключением аллергии к яичному белку. Во-вторых, антигенная нагрузка прививочной дозы (15 мкг гемагглютинаина каждого вируса) представляется оптимальной, поскольку по частоте и выраженности иммунологического ответа вакцинация соответствует естественному инфекционному процессу.

Отечественные ИГВ отличаются от зарубежных препаратов по содержанию гемагглютинаина: 10-13 мкг в вакцине цельновирионного типа и 5 мкг в полимер-субъединичной вакцине "Гриппол". ИГВ цельновирионного типа из-за реактогенности применяются детям и подросткам с 7 до 18 лет только интраназально, взрослым с 18 лет – как интраназально, так и подкожно.

Цельновирионная ИГВ содержит все вирусные белки, включая М и РНП, важные для формирования типоспецифического иммунитета. Поверхностные белки вируса гемагглютинин и нейраминидаза, сохраняемые в субъ-

единичных вакцинах, ответственны в основном за штаммоспецифический иммунитет.

Профилактическая эффективность гриппозных вакцин, как зарубежных, так и отечественных заведомо нестабильна вследствие непрерывного дрейфа антигенной специфичности вирусов. Возбудитель очередной эпидемии непременно сколько-нибудь отличается от своих ближайших предшественников, представленных в вакцине. Поэтому в НИИ гриппа РАМН систематически проводятся эпидемиологические испытания вакцин в разных группах населения, чтобы здравоохранение знало действительную эффективность противогриппозных прививок, проводимых ежегодно в таких огромных масштабах.

В данной статье рассматриваются узловые проблемы повышения эффективности отечественных ИГВ цельновирионного типа.

Материалы и методы.

Эпидемиологические испытания ИГВ проводили по стандартной методике с формированием рандомизированных групп наблюдения и применением вакцины и плацебо в виде шифрованных препаратов.

Использовали модифицированный способ определения показателей эффективности прививок.

В связи с невозможностью в большинстве случаев дифференциации гриппа от других ОРЗ по клиническим проявлениям, для определения индекса эффективности (ИЭ) противогриппозных прививок в эпидемиологических наблюдениях приходится сравнивать показатели заболеваемости в основной (привитой) и контрольной группе (P_o и P_k) гриппом и ОРЗ суммарно без разделения по этиологическим формам $ИЭ_{орз} = P_k : P_o$. Однако самая хорошая гриппозная вакцина может защитить лишь от гриппа, а не от других ОРЗ. Для уточнения фактической эффективности вакцины непосредственно против гриппа ($ИЭ_{грипп}$) учитывается доля гриппа в сравниваемых группах наблюде-

ния (D_o и D_k), определяемая путем лабораторной, обычно серологической, диагностики заболеваний:

$$ИЭ_{гripp} = \frac{P_k \cdot D_k}{P_o \cdot D_o}$$

В настоящее время по этическим и другим основаниям серологическое обследование больных в необходимых масштабах стало неосуществимым. На долю гриппа в этиологической структуре ОРЗ в наблюдаемых группах можно вычислить и без лабораторных исследований с удовлетворительной точностью. Расчетная доля гриппа в контрольной группе (и в привитой, если бы не проводилась вакцинация):

$$D_k = \frac{P_k - P_o}{P_k}$$

В этом случае

$$ИЭ_{гripp} = \frac{ИЭ_{ОРЗ}}{D_k}$$

Или без промежуточных этапов расчета:

$$ИЭ_{гripp} = \frac{P_k^2}{(P_k - P_o) \cdot P_o}$$

Искажение результатов при вычислении $ИЭ_{гripp}$ может возникать, когда различия между P_k и P_o статистически несущественны ($m < 0,05$). В этом случае вычислять $ИЭ_{гripp}$ не следует. При невысоком уровне заболеваемости ($P_k < 10\%$) и $ИЭ_{ОРЗ} < 1,1$ для получения достоверных результатов необходимо очень большое число наблюдаемых: $N_k = N_o \geq 17740$ чел.

Вакцинация обычно не защищает всех привитых, эффективность не достигает 100%. Число нечувствительных к вакцинации людей в рандомизированных группах, основной и контрольной должно быть одинаковым. Эта

часть наблюдаемого контингента не может влиять на оценку эффективности прививок в отношении гриппа.

Результаты и обсуждение.

Индекс профилактической эффективности ИГВ, определяемый по суммарному количеству случаев гриппа и других ОРЗ (ИЭ_{ОРЗ}), в большинстве наших наблюдений в 1996-2002 гг. колебался от 1,5 до 2,7 (табл. 1). Различия зависели в основном от доли гриппа в структуре ОРЗ. С учетом этого фактора эффективность прививок в отношении гриппа была стабильной и достаточно высокой во всех возрастных группах: ИЭ_{грипп}=4,0-4,6, коэффициент эффективности – 75-78%.

Особо необходимо обратить внимание на эффективность интраназального применения ИГВ. Из-за низкой антигенной нагрузки отечественной ИГВ иммунизация интраназальным способом проводилась двукратно с интервалом 3-4 недели. По зарубежным данным (5) при увеличении содержания гемагглютинаина до 20 мкг/доза во второй иммунизации не возникает необходимости. W.E.P. Veeyer et al. (2) предложили для интраназального применения ИГВ с безвредными мукозальными адьювантами.

При интраназальном применении ИГВ реактогенность отсутствует при любой антигенной нагрузке, а эффективность полноценной интраназальной прививки не уступает небезопасным и болезненным парентеральным инъекциям вакцины.

При необходимости ежегодной иммунизации против гриппа некоторых групп населения ("групп риска") целесообразно чередовать парентеральный и интраназальный способы введения ИГВ, стимулирующие по преимуществу разные механизмы иммунитета.

Несмотря на всемирную сеть контроля за циркуляцией вирусов гриппа и строгий отбор актуальных штаммов для производства гриппозных вакцин, все же степень совпадения антигенной характеристики вакцинных и эпиде-

мических вирусов остается важным фактором, определяющим результативность иммунизации в отношении гриппа.

В сезон 1997-98 гг. в состав используемой нами ИГВ входил штамм вируса А/Техас/36/91(Н3N2), а эпидемия была вызвана вирусом А/Сидней/07/97(Н3N2). Сероконверсии к вакцинному штамму наблюдались у 50% парентерально или интраназально привитых пожилых людей, а к эпидемическому вирусу, только у 16,7% привитых. Интраназальная прививка оказалась неэффективной, $ИЭ_{ОРЗ} < 1,0$.

Другой негативный эксцесс был связан с неполноценным контролем за качеством отечественных ИГВ. В одном из контингентов интернатного типа в начале 2002г. в период эпидемии заболело гриппом 88 курсантов из 518 привитых (17,0%). 29 больных были обследованы лабораторно. Грипп типа А(Н3N2) подтвержден серологически у 28 обследованных. Вирус типа А(Н3N2) изолирован в двух случаях.

Использованная серия вакцины №27-1-0202 производстваСПб НИИ вакцин и сывороток была исследована СПб НИИЭМ им. Пастера в реакции радиальной диффузии. Гемагглютинины типов Н1 и Н3 обнаружены в концентрациях меньше 5 мкг/мл.

Заключение.

ИГВ цельновирионного типа следует рекомендовать как для парентерального, так и для интраназального применения.

Интраназальный вариант вакцины, предназначенный для введения с помощью распылителей, целесообразно выпускать во флаконах с увеличением концентрации вирусного гемагглютинина до 20 мкг/доза.

Таблица 1.

**Профилактическая эффективность отечественной инактивированной
гриппозной вакцины цельновирионного типа в эпидемиологических
наблюдениях.**

Метод вакцинации	Прививаемые контингенты	Годы наблюдения	Показатели эффективности	
			ИЭ _{ОРЗ}	ИЭ _{грипп}
Парентеральный	Пожилые люди (>65 лет)	1996-99	1,8-2,7	4,0-4,6
	Взрослые (18-25 лет)	1996-99	1,7-2,6	4,0-4,5
Интраназальный	Пожилые люди (>65 лет)	1992-97	1,6-1,8	4,0-4,4
	Взрослые (18-25 лет)	1996-98	2,3-2,8	4,2
	Дети (7-13 лет)	2000-01	1,5-1,8	4,1-4,4

Литература

1. Карпухин Г.И. (ред.) Грипп. Руководство для врачей. СПб. Гиппократ. 2001г. 360с.
2. Beyer W.E.P., Palache A.M., deLong J.C., Osterhaus A.D. Cold – adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy A meta-analysis. // *Vaccine* – 2002. – 20. – p.1340 – 1353.
3. Chaloupka I., Schuler A., Marschall M., Meier – Ewert H. Сравнительный анализ шести европейских противогриппозных вакцин // *Eng.J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1996. – 15. – P.1-9.
4. van Essen GA, Palache AM, Forleo E, Fedson DS. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. // *Vaccine.* – 2003; 21 (16) – P. 1780-5.
5. Jreenbaum E., Furst A., Kiderman A. et al. Serum and mucosal immunologic responses in children following the administration of a new inactivated intranasal antiinfluenza vaccine // *J. medical virology.* – 2001. –v.65. – P.178-184.