Сравнительное рандомизированное исследование переносимости, реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины «БиВак полио» (вакцина полиомиелитная пероральная 1, 3 типов)

Ю.Х. Хапчаев¹, О.Е. Иванова¹, М.Ф. Ворович¹, В.В. Романенко^{2,3},
А.Е. Макаров³, С.Г. Дроздов¹, А.А. Ишмухаметов¹

¹ ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова» РАН, Москва

² ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», г. Екатеринбург

³ ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Резюме

Представлены результаты клинического исследования переносимости, реактогенности, безопасности и иммунологической эффективности бивалентной вакцины против полиомиелита «БиВак полио», разработанной в ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН». «БиВак полио» представляет собой препарат из штаммов Сэбина вируса полиомиелита типа 1 (штамм LSc 2ab) и типа 3 (штамм Leon 12a1b). Содержание инфекционных единиц вируса в прививочной дозе составляет не менее $10^{6.0}$ ТЦД₅₀ вируса полиомиелита типа 1 и не менее $10^{5.5}$ ТЦД₅₀ вируса полиомиелита типа 3. В качестве препарата сравнения использовали вакцину полиомиелитную пероральную 1, 2, 3 типов из штаммов Сэбина, раствор для приема внутрь. Данные клинических исследований показали, что по своим основным характеристикам вакцина «БиВак полио» не уступает препарату сравнения и может быть использована для профилактики полиомиелита.

Ключевые слова: полиомиелит, бивалентная оральная полиовирусная вакцина «БиВак полио», реактогенность, безопасность, иммуногенность.

Comparative Randomized Study of Tolerability, Reactogenicity, Immunogenicity and Safety of the Vaccine «BiVac Polio» (Oral Poliovirus Vaccine Type 1, 3)

Yu.H. Khapchaev¹, O.E. Ivanova¹, M.F. Vorovitch¹, V.V. Romanenko^{2,3}, A.E. Makarov³, S.G. Drozdov¹, A.A. Ishmukhametov¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow

² Federal Budget Health Institution «Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk region», Ekaterinburg

³ Federal State Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg

Abstract

Through the use of trivalent oral poliovirus vaccine made from Sabin strains of types 1, 2, 3 (tOPV), outstanding success of Global polio eradication program has been achieved. Since 1999, wild polio virus type 2 does not circulate in the world. To enhance immunity to poliovirus types 1 and 3, to reduce the risk associated with the continued use of tOPV (forming of vaccine-derived polioviruses and the emergence of cases of post-vaccination complications), the WHO proposed its replacement with bivalent oral poliovirus vaccine (bOPV) in programs of mass immunization. The results of clinical studies of tolerability, reactogenicity, safety and immunological effectiveness of the bOPV «BiVac Polio» developed in Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and Biological Products of Russian Academy of Sciences are presented. «BiVac Polio» is a preparation of Sabin strains of polio virus type 1 (strain LSc 2ab) and type 3 (strain Leon 12a1b). The content of infectious viral units per vaccination dose is not less than $10^{6.0}$ TCD₅₀ for poliovirus type 1 and not less than $10^{5.5}$ TCD₅₀ for poliovirus type 3. As a preparation of comparison, trivalent oral poliovirus vaccine from Sabin strains types 1, 2, 3 was used.

The study included two stages. Comparative assessment of tolerability, reactogenicity and safety of the vaccine «BiVac Polio» and tOPV was the purpose of the first stage which included 20 adults of both sexes.

At the second phase of the study, a comparative investigation of tolerability, safety and immunogenicity of the vaccine «BiVac Polio» and tOPV in children aged 18 months and 6 months was carried out (each group consisted of 60 children).

Estimation of vaccine immunogenicity was carried out using the level of seroconversion - rise of neutralizing antibody titers in the sera of recipients taken before and 28 days after vaccination. The titer of neutralizing antibodies in the blood serum to poliovirus type 1 and 3 was determined by microneutralization assay on HEp-2 cells.

The results of clinical studies have shown that in their basic characteristics, «BiVac Polio» vaccine is not inferior to the preparation of comparison (tOPV) and may be used for prophylaxis of poliomyelitis.

Key words: poliomyelitis, bivalent oral poliovirus vaccine «BiVac Polio», reactogenicity, safety, immunogenicity

Введение

В 1988 году ВОЗ приняла Глобальную программу искоренения (ликвидации) полиомиелита [1]. К настоящему моменту в результате реализации этой программы достигнуты следующие важнейшие результаты: снижение заболеваемости от 350 тыс. случаев (1988 г.) до 74 (2015 г.); уменьшение количества эндемичных стран с 125 (1988 г.) до 2-х (2015 г.); прекращение циркуляции дикого полиовируса в 4 регионах мира и их сертификация как свободных от полиомиелита; глобальное искоренение дикого полиовируса типа 2 (1999 г.) и отсутствие с 10 ноября 2012 года случаев полиомиелита, связанных с полиовирусом типа 3 [2].

Эти результаты были достигнуты, главным образом, благодаря массовой вакцинации оральной полиовирусной вакциной (ОПВ) из аттенуированных штаммов Сэбина. ОПВ была лицензирована в США в 1961 году в виде моновалентных форм каждого типа (МОПВ1, МОПВ2, МОПВ3), а затем в 1963 году в виде трёхвалентной формы (ТОПВ) [3]. В СССР ОПВ на основе высокоаттенуированных штаммов вируса полиомиелита типов 1, 2 и 3, предоставленных А. Сэбиным, была создана и начала широко применяться с 1959 года [4] как в виде трёхвалентной вакцины, так и в виде различных комбинаций моно- и бивалентных вакцин [5].

На фоне этих успехов особое значение приобрели две проблемы, связанные с применением ОПВ – возможность возникновения поствакцинальных осложнений в виде вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) и формирование вакцинородственных полиовирусов (ВРПВ).

ВАПП – крайне редкое поствакцинальное осложнение, клинически неотличимое от полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, может возникать как у реципиентов ОПВ, так и у контактных с ними лиц. По данным ВОЗ, частота возникновения ВАПП составляет примерно 1 случай на 2,7 млн первых доз ОПВ [6] или 4 случая на 1 млн новорожденных в год в странах, использующих ОПВ [3, 7]. С полиовирусом типа 2 связано 40% случаев ВАПП [8]. Страны, внедрившие в схемы вакцинации против полиомиелита хотя бы одну прививку инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ) до иммунизации ОПВ, успешно элиминировали ВАПП [9].

ВРПВ – вирусы, происходящие из вакцинных штаммов Сэбина, обладающие повышенной нейровирулентностью, способностью к трансмиссии, могут вызывать случаи и вспышки полиомиелита [10]. Формирование ВРПВ происходит при определенных условиях, прежде всего в популяции с низким уровнем коллективного иммунитета (при этом формируются так называемые циркулирующие ВРПВ – цВРПВ). В 2000 – 2011 годы, когда в мире было использовано более 10 млрд доз ТОПВ, зарегистрировали 20 вспышек полиомиелита, вызванных цВРПВ, с общим числом заболевших

580 человек [11]. Связь вспышек полиомиелита со штаммами, происходящими из оральной вакцины, была установлена к 2000 году благодаря появлению методов, позволяющих провести быстрое изучение генома полиовируса [12]. Было установлено, что 90% случаев полиомиелита, вызванных цВРПВ, были связаны с полиовирусом типа 2 [13].

Для снижения риска, связанного с продолжающимся использованием ТОПВ, Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ рекомендовала как можно скорее отказаться от использования компонента типа 2 в ТОПВ [14]. «Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013 – 2018 гг.» [15], разработанный ВОЗ, предусматривает, что все страны мира, применяющие ТОПВ, должны в 2016 году отказаться от ее применения. Для создания и поддержания иммунитета к полиовирусу типа 2 рекомендовано включить в Календарь прививок хотя бы одну дозу 3-х валентной ИПВ, а последующую вакцинацию и ревакцинацию проводить с помощью бивалентной пероральной вакцины (БОПВ), включающей полиовирусы типы 1 и 3.

В ФГУП «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова» была разработана бивалентная вакцина «БиВак полио» (вакцина полиомиелитная пероральная 1, 3 типов). Проведённые доклинические исследования показали её безопасность, нетоксичность, иммунологическую эффективность и стабильность аттенуированного фенотипа вакцинных вирусов. В экспериментах на животных была доказана сопоставимость вакцины «БиВак полио» по этим показателям с ТОПВ.

Цель работы – представить результаты клинического исследования переносимости, реактогенности, безопасности и иммунологической эффективности вакцины «БиВак полио».

Материалы и методы

Клинические исследования проводили на базе 4-х учреждений: ФГУЗ «Медико-санитарная часть № 163» ФМБА Новосибирская область, посёлок Кольцово, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, МУ «Детская городская больница №11», г. Екатеринбург, ООО «Неболейка», Санкт-Петербург в соответствии со стандартами GCP, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», требованиями Федерального закона № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» и правилами Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ 52379-2005), Москва 2016 г.

Испытуемая вакцина «БиВак полио» (вакцина полиомиелитная пероральная двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов) представляет со-

бой препарат из аттенуированных штаммов Сэбина вируса полиомиелита типа 1 (штамм LSc 2ab) и типа 3 (штамм Leon 12a₁b), выращенных на перевиваемой культуре клеток линии Vero, в виде раствора с 0,5% гидролизата лактальбумина в растворе Эрла. Содержание инфекционных единиц вируса в прививочной дозе (0,2 мл – 4 капли) составляет не менее $10^{6,0}$ ТЦД₅₀ вируса полиомиелита типа 1 и не менее $10^{5,5}$ ТЦД₅₀ вируса полиомиелита типа 3. Вакцина содержит вспомогательные вещества: магния хлорид 0,018 г (стабилизатор) и канамицин 30 мкг (консервант).

В качестве препарата сравнения использовали вакцину полиомиелитную пероральную 1, 2, 3 типов, раствор для приема внутрь. Вакцина представляет собой препарат из аттенуированных штаммов Сэбина вируса полиомиелита типа 1 (штамм LSc 2ab), типа 2 (штамм P712 Ch 2ab) и типа 3 (штамм Leon 12a₁b), выращенных на перевиваемой культуре клеток линии Vero, в виде раствора с 0,5% гидролизата лактальбумина в растворе Эрла. Содержание инфекционных единиц вируса в прививочной дозе (0,2 мл – 4 капли) составляет не менее $10^{6,0}$ ТЦД₅₀ вируса полиомиелита типа 1, не менее $10^{5,0}$ ТЦД₅₀ вируса полиомиелита типа 2 и не менее $10^{5,5}$ ТЦД₅₀ вируса полиомиелита типа 3.

В соответствии с действующими нормативными документами [16] на первом этапе исследования проводили оценку переносимости, реактогенности и безопасности вакцины «БиВак полио» у взрослых реципиентов.

Дизайн первого этапа исследования – простое открытое многоцентровое клиническое исследование. Предварительно все взрослые участники прошли скрининговое обследование с целью определения соответствия или несоответствия добровольца условиям участия в исследовании согласно критериям включения и не включения. Скрининг включал ряд процедур, в том числе: сбор данных по сопутствующей терапии; физикальное обследование (температура, АД, ЧСС, ЧДД); взятие крови из вены (5,0 мл) на биохимический (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин, общий белок, мочевины, креатинин, С-реактивный белок, глюкоза) и клинический анализы (эритроциты, гемоглобин, СОЭ, цветовой показатель, лейкоцитарная формула, тромбоциты), определение общего IgE; взятие мочи на общий анализ (рН, относительная плотность, клеточный состав осадка, наличие белка, глюкозы, солей и др.), а также проведение теста на беременность для женщин, способных к деторождению; обследование терапевтом; оценка неврологического статуса.

В исследовании принимали участие 20 взрослых лиц обоего пола (8 мужчин и 12 женщин). Возраст участников колебался от 18 до 50 лет ($29,30 \pm 7,68$), вес – от 48 до 78 кг ($64,05 \pm 8,20$), рост – от 152 до 180 см ($162,80 \pm 8,39$).

В день вакцинации врач-исследователь обследовал добровольца, проводил анализ основных

функций организма. Если все показатели состояния здоровья добровольца удовлетворяли критериям участия, его направляли на вакцинацию. Перед вакцинацией, за 10 минут до введения препарата, а также спустя 30 минут проводили термометрию. За добровольцем устанавливалось наблюдение в течение 30 минут после прививки.

В течение шести дней после вакцинации доброволец посещал клинику, где проводились: физикальное обследование; обследование терапевтом; сбор данных по сопутствующей терапии; оценка неврологического статуса (на 3 сутки после вакцинации); биохимический, клинический анализы крови и определение общего IgE (на 3 сутки после вакцинации); общий анализ мочи (на 3 сутки после вакцинации); контроль за нежелательными явлениями (НЯ) и серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) после вакцинации; выдача добровольцам Дневника самонаблюдения (на 7 сутки после вакцинации).

Через 28 дней после вакцинации доброволец приходил в клинику на заключительный визит, в ходе которого проводились: сбор и анализ записей Дневников самонаблюдения; физикальное обследование; сбор данных по сопутствующей терапии; тест на беременность для женщин, способных к деторождению; биохимический и клинический анализы, определение общего IgE; общий анализ мочи; обследование терапевтом; оценка неврологического статуса; контроль НЯ и СНЯ.

На втором этапе исследования происходила сравнительная оценка переносимости, безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «БиВак полио» у детей. Исследование состояло из нескольких этапов оценки переносимости, безопасности и реактогенности «БиВак полио»: на первом – в первые 7 суток после вакцинации на ограниченном контингенте детей в возрасте 6 и 18 месяцев (по 10 добровольцев), на втором – в первые 7 суток после вакцинации на расширенном контингенте детей в возрасте 6 и 18 месяцев (по 50 добровольцев), на третьем – через 28 суток после вакцинации на расширенном контингенте детей в возрасте 6 и 18 месяцев (по 60 добровольцев). На четвертом этапе проводили оценку иммуногенности вакцины «БиВак полио» у детей в возрасте 6 и 18 месяцев.

Дизайн исследования у детей – двойное слепое сравнительное рандомизированное. Предварительно все участники прошли скрининговое исследование с целью определения соответствия или не соответствия добровольца критериями включения. В исследование могли участвовать только здоровые дети обоего пола в возрасте 6 и 18 месяцев (+2 недели), которым показана ревакцинация против полиомиелита. Критериями включения для детей были также способность родителей ребенка выполнять требования Протокола клинического исследования (т.е. заполнять Дневник самонаблюдения, приходить на контрольные визиты) и наличие

письменного согласия родителя ребенка на участие в исследовании.

Критерии не включения ребенка в исследование: серьезная поствакцинальная реакция (температура выше 40 °С, гиперемия) или осложнение (коллапс, непрерывный плач, длящийся 3 ч и более, судороги); аллергическая реакция на компоненты вакцин или на любую предшествовавшую вакцинацию; энцефалопатия, развившаяся в течение 7 дней после предыдущего введения вакцины; подозрения на задержку развития; неадекватная прибавка в весе; наличие в анамнезе заболеваний кроветворной системы, онкологических заболеваний; носительство ВИЧ; сифилис, гепатиты В и С в анамнезе, в том числе и у родителей; получение препаратов иммуноглобулина, переливание цельной крови или ее компонентов в течение трех месяцев, предшествующих исследованию; длительное применение (более 14 дней) любых иммуномодулирующих препаратов в течение трех месяцев, предшествующих исследованию; любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние; хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови в стадии обострения либо в стадии декомпенсации; прогрессирующая неврологическая патология, судорожный синдром, афебрильные судороги; употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем в анамнезе у матери во время беременности и/или в период кормления ребенка грудью; наличие психических заболеваний у родителей добровольца; острые инфекционные заболевания менее чем за 2 недели до начала исследования; участие в каком-либо другом клиническом исследовании с момента рождения; серьезные сопутствующие заболевания или патологические состояния, не перечисленные выше, которые могли бы осложнить оценку полученных результатов исследования, включая патологические отклонения от возрастных норм и норм лаборатории показателей крови и мочи; любое нарушение, включая отклонения лабораторных показателей, из-за которого ребенок подвергается недопустимому риску в случае его участия в исследовании, или которое мешает интерпретации данных, собираемых в ходе исследования; для детей в возрасте 18 месяцев (группа 1 и группа 2) – проведенная ранее ревакцинация от полиомиелита; для детей в возрасте 6 месяцев (группа 3 и группа 4) – проведенная ранее трехкратная первичная вакцинация.

Скрининг включал процедуры, аналогичные описанным ранее процедурам скрининга взрослых добровольцев на первом этапе исследования.

По данным скрининга, на основании осмотра врача, лабораторных и инструментальных обследований в исследование было включено 60 добровольцев обоего пола в возрасте 18 месяцев и 60 добровольцев обоего пола в возрасте 6 месяцев. Родителям добровольцев была предоставле-

на полная информация об исследовании (устные разъяснения и Информационный листок родителя ребенка (добровольца)) и предложено подписать форму Информированного согласия родителя ребенка. Все субъекты исследования были застрахованы и каждому был присвоен рандомизационный номер, который закреплялся за участниками на весь период исследования и вносился в индивидуальную регистрационную карту.

В день вакцинации врач-исследователь обследовал добровольца, проводил анализ основных функций организма. Если все показатели состояния здоровья добровольца удовлетворяли определенным критериям для участия в исследовании, доброволец направлялся на вакцинацию. Непосредственно перед вакцинацией (за 10 минут до введения препарата) проводилась термометрия. После прививки врач-исследователь в течение 30 минут наблюдал за добровольцем и проводил термометрию. Через 2 часа после вакцинации врач звонил родителям добровольца с целью установления состояния здоровья привитого.

В течение шести дней после каждой вакцинации доброволец посещал клинику, где проводились обследования, аналогичные обследованиям, описанным ранее для этапа 1. Родителям добровольца выдавался Дневник самонаблюдения.

Через 28 дней после вакцинации доброволец приходил в клинику на заключительный визит, на котором проводились: сбор и анализ Дневников самонаблюдения; физикальное обследование; сбор данных по сопутствующей терапии; биохимический и клинический анализы крови; определение IgE и гуморального иммунного ответа; общий анализ мочи; обследование педиатром; оценка неврологического статуса; контроль НЯ и СНЯ.

При оценке переносимости, реактогенности и безопасности вакцины «БиВак полио» учитывали выраженность и связь с вакцинацией местных и общих реакций в течение 30 мин после вакцинации, через 2 часа, в течение 7 дней после вакцинации (день вакцинации и 6 последующих дней) и по данным Дневников самонаблюдения – с 8 по 28 сут (в течение 21 дней). Учитывали результаты измерения физикальных данных, зарегистрированных перед проведением вакцинации и при каждом посещении добровольцем клинической базы (с 1 по 7 сут и на 28 сут), оценку неврологического статуса, результаты лабораторных исследований, частоту возникновения НЯ и СНЯ, связанных с вакцинацией.

Оценку иммуногенности вакцин проводили по уровню сероконверсии – нарастанию титров вируснейтрализующих антител в сыворотках крови, отобранных до вакцинации (во время скрининга) и спустя 28 дней после вакцинации. Титр вируснейтрализующих антител к полиовирусам типа 1 и 3 определяли с помощью реакции микронейтрализации (PMH) на культуре клеток HEp-2 [17]. Уровень вируснейтрализующих антител выражали в виде средней геометрической титра антител (СГТА).

В исследования принимали участие 60 детей обоего пола (24 девочки, 36 мальчиков) в возрасте 18 месяцев ($18,03 \pm 0,32$) и 60 детей обоего пола (25 девочек, 35 мальчиков) в возрасте 6 месяцев ($6,37 \pm 0,72$). В первой группе средний вес составил $11,92 \pm 1,06$ кг, средний рост – $82,40 \pm 2,91$ см; во второй группе средний вес составил $7,75 \pm 0,84$ кг; средний рост – $67,75 \pm 2,37$ см. Все реципиенты в обеих возрастных когортах, были рандомизированы методом конвертов на 4 группы по 30 детей в каждой: дети групп 1 и 3 в возрасте 18 и 6 месяцев, соответственно, были привиты вакциной «БиВак полио»; дети групп 2 и 4 в возрасте 18 и 6 месяцев, соответственно, были привиты ОПВ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики с помощью программы Excel. Достоверность различий между показателями определяли с использованием точного критерия Фишера (ТКФ) и двустороннего критерия Стьюдента при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

На первом этапе была проведена оценка переносимости, реактогенности и безопасности вакцины «БиВак полио» у взрослых добровольцев. Все реципиенты в детском возрасте были полностью вакцинированы и ревакцинированы против полиомиелита. Участники не получали прививку любой вакциной в течение месяца до иммунизации, а также ревакцинацию от полиомиелита менее чем за 5 лет перед началом исследования. Реципиенты были привиты вакциной «БиВак полио» *per os* однократно в дозе 0,2 мл (4 капли). За весь период поствакцинального наблюдения объективно (на основании осмотров врача-исследователя) и субъективно (на основании Дневников самонаблюдения) местных и системных реакций отмечено не было. Физикальный осмотр привитых добровольцев, проведенный перед вакцинацией и при каждом посещении добровольцем клинической базы (с 1 по 7 сут после вакцинации и на 28 сут после вакцинации), не выявил отклонений в состоянии здоровья привитых. Изменения показателей клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, регистрируемые в динамике наблюдения, расценены как клинически незначимые и независящие от вакцинации.

Аллергизирующие свойства у вакцины «БиВак полио» не выявлены – показатели сывороточного IgE находились в пределах нормальных значений (до 100 МЕ/мл) в динамике исследования: 3 сут после вакцинации – $37,00 \pm 29,29$ МЕ/мл, через 28 сут – $39,40 \pm 29,74$ МЕ/мл. Нежелательные явления в период проведения исследования не зафиксированы, что свидетельствует о высоком профиле безопасности вакцины. Таким образом, при вакцинации добровольцев в возрасте 18 – 60 лет была установлена ареактогенность, хоро-

шая переносимость и безопасность вакцины «БиВак полио».

На втором этапе исследования было проведено сравнительное изучение переносимости, безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцин «БиВак полио» и ОПВ у детей в возрасте 18 и 6 месяцев. В каждой группе соответствующую вакцину вводили детям *per os* однократно в дозе 0,2 мл (4 капли). Закончили исследование по Протоколу все реципиенты. Ни у одного ребенка в течение 28 сут после вакцинации не было зарегистрировано местных и системных реакций. Средние показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи в двух детских возрастных группах в течение периода наблюдения претерпевали незначительные изменения, оставаясь в пределах нормальных значений. Проводимый физикальный осмотр привитых не выявил отклонений в состоянии здоровья.

Серологические исследования сывороток крови, взятых до и после вакцинации, показали существенное увеличение титров вируснейтрализующих антител (табл. 1). Значение СГТА до вакцинации находились в интервале 1:20 – 1:30 в отношении полиовирусов 1, 3 типов. Через 28 сут после иммунизации у детей в возрасте 18 месяцев СГТА к полиовирусам 1 и 3 типов вырос более, чем в 14 раз, у детей в возрасте 6 месяцев – более чем в 18 раз, однако различие в титрах АТ в возрастных группах было статистически недостоверным ($t < 1$, $p = 0,05$). Также не было выявлено статистически достоверных различий в соответствующих возрастных группах в титрах антител к полиовирусам 1 и 3 типов после вакцинации у детей, иммунизированных вакциной «БиВак полио» в сравнении с детьми, привитыми вакциной ОПВ. Уровень сероконверсии у детей, привитых вакциной «БиВак полио» или ОПВ, в обеих возрастных группах статистически достоверно (ТКФ) не отличался и составил 86,7 – 93,3% в отношении титров АТ к полиовирусу 1-го типа и 83,3 – 90,0% в отношении титров АТ к полиовирусу 3 типа.

Оценка иммунологической эффективности вакцины является одним из важнейших критериев качества иммунобиологического препарата и отражает защитный потенциал вакцины. Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют говорить о хорошей иммуногенности вакцины «БиВак полио» по отношению к вирусам полиомиелита 1 и 3 типов. Следует отметить, что исследования иммуногенности бивалентной и трёхвалентной ОПВ, выполненные в разных странах, показали, что бивалентная вакцина обладает более высокой по сравнению с традиционной трёхвалентной вакциной иммуногенностью, сопоставимой с иммуногенностью моновалентных (тип 1 и тип 3) вакцин [18, 19]. Это является дополнительным преимуществом применения бивалентной ОПВ в программах вакцинации на заключительном этапе ликвидации полиомиелита для борьбы с оставшимися дикими

Таблица 1.

Сравнительные результаты оценки иммуногенности вакцин «БиВак полио» и тОПВ у детей в возрасте 18 и 6 месяцев

Группа /вакцина	Возраст, мес	Тип вируса	СГТА		Уровень сероконверсии, %*
			До вакцинации	После вакцинации	
Группа 1 «БиВак полио» n = 30	18	1	19,7 ± 3,5	287,4 ± 2,8	93,3
		3	21,7 ± 3,9	308,0 ± 3,4	83,3
Группа 2 тОПВ n = 30		1	17,5 ± 3,5	262,0 ± 2,4	86,7
		3	18,8 ± 4,8	287,4 ± 2,8	83,3
Группа 3 «БиВак полио» n = 30	6	1	34,3 ± 4,0	616,0 ± 2,9	90
		3	24,8 ± 4,7	630,0 ± 2,4	90
Группа 4 тОПВ n = 30		1	28,5 ± 3,6,0	561,6 ± 4,4	93,3
		3	24,3 ± 4,5	675,6 ± 3,5	90

Примечание: *% детей с 4-х кратным приростом вируснейтрализующих антител

полиовирусами типа 1 и 3 в силу исключения фактора интерференции.

В нашем исследовании не было продемонстрировано, что иммунизация бивалентной вакциной приводит к появлению более высоких титров нейтрализующих антител против полиовирусов типов 1 и 3 в сравнении с иммунизацией тОПВ. Возможно, это связано с тем, что в настоящем клиническом исследовании принимали участие дети уже ранее

вакцинированные против полиомиелита и получившие либо 2 дозы ИПВ, либо 2 дозы ИПВ и одну дозу тОПВ.

Таким образом, результаты клинического исследования показали, что по своим основным характеристикам вакцина «БиВак полио» не уступает препарату сравнения – тОПВ и может быть использована для профилактики полиомиелита.

Литература

- World Health Assembly. Global Eradication of poliomyelitis by the year 2000. Resolution WHA 11.28. Geneva: World Health Organization. 1988.
- Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. Wkly. Epidemiol. Rec.; 2016, 91 (12): 145 – 168.
- Sutter R.W., Kew O.M., Cochi S.L., Aylward R.B. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2013: 598 – 645.
- Лашкевич В.А. История создания в 1959 г. живой вакцины из аттенуированных штаммов А. Сэбина и идея искоренения полиомиелита. Вopr. вирусол. 2013; 1: 4 – 10.
- Chumakov M.P., Voroshilova M.K., Drozdov S.G., Dzagurov S.G., Lashkevich V.A., Mironova L.L. et al. Some results of the work on mass immunization of the population in the Soviet Union with live poliovirus vaccine from Albert B. Sabin's strains. In: Oral live poliovirus vaccine. Papers presented at the IV-th Scientific conference of the Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitis and the International symposium on live poliovirus vaccine, May 17 – 20, 1960, Moscow; 1961: 19 – 32.
- Доступно на: <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Thevaccines/Oralpoliovaccine%28OPV%29.aspx>
- WHO. Risk assessment: frequency and burden of VAPP, cVDPV and iVDPV. Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis: Geneva, 13–14 November 2002. Geneva: WHO; 2002.
- Strebel P.M., Sutter R.W., Cochi S.L., Biellik R.J., Brink E.W., Kew O.M. et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. Clin. Inf. Dis. 1992; 14 (2): 568 – 579.
- Alexander L.N., Seward J.F., Santibanzas T.A., Pallansch M.A., Kew O.M., Prevots D.R. et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. JAMA; 2004; 292 (14): 1696 – 1701.
- Burns C.C., Diop O.M., Sutter R.W., Kew O.M. Vaccine-derived polioviruses. J Infect Dis. 2014 Nov 1; 210 Suppl 1: S283 – 93.
- Доступно на: <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Thevirus/Vaccinederivedpolioviruses.aspx>
- Kew O.M., Sutter R.W., de Gourville E.M., Dowdle W.R., Pallansch M.A. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu. Rev. Microbiol. 2005; 59: 587 – 635
- Доступно на: <http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Polioandprevention/CVDPVFactSheetMarch2015.pdf>
- WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, November 2012 – conclusions and recommendations. Wkly. Epidemiol. Rec.; 2013; 88 (1): 1 – 16.
- WHO. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013–2018. Доступно на: http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_A4.pdf
- Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (Иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая. А.Н. Миронов, ред. Москва: Гриф и К, 2012: 212.
- WHO. Manual for virological investigation of poliomyelitis. WHO/EPI/GEN/97.1. Geneva; 1997.
- Est variz C.F., Anand A., Gary H.E. Jr., Rahman M., Islam J., Bari T.I. et al. Immunogenicity of three doses of bivalent, trivalent, or type 1 monovalent oral poliovirus vaccines with a 2 week interval between doses in Bangladesh: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. Lancet Infect Dis.; 2015 Aug; 15 (8): 898 – 904.
- Sutter R.W., John T.J., Jain H., Agarkhedkar S., Ramanan P.V., Verma H. et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet; 2010 Nov 13; 376 (9753): 1682 – 8.

References

- World Health Assembly. Global Eradication of poliomyelitis by the year 2000. Resolution WHA 11.28. Geneva: World Health Organization, 1988.
- Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. Wkly. Epidemiol. Rec.; 2016, 91 (12): 145 – 168.

3. Sutter R.W., Kew O.M., Cochi S.L., Aylward R.B. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2013: 598 – 645.
4. Lashkevich V.A. History of development of the live poliomyelitis vaccine from Sabin attenuated strains in 1959 and idea of poliomyelitis eradication Voprosi Virusologii. [Problems of Virology]. 2013; 1: 4 – 10 (in Russian).
5. Chumakov M.P., Voroshilova M.K., Drozdov S.G., Dzagurov S.G., Lashkevich V.A., Mironova L.L. et al. Some results of the work on mass immunization of the population in the Soviet Union with live poliovirus vaccine from Albert B. Sabin's strains. In: Oral live poliovirus vaccine. Papers presented at the IV-th Scientific conference of the Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitis and the International symposium on live poliovirus vaccine, May 17 – 20, 1960, Moscow. 1961: 19 – 32.
6. Available at: <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Thevaccines/Oralpoliovaccine%28OPV%29.aspx>
7. WHO. Risk assessment: frequency and burden of VAPP, cVDPV and iVDPV. Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis: Geneva, 13–14 November 2002. Geneva: WHO; 2002.
8. Strebel P.M., Sutter R.W., Cochi S.L., Biellik R.J., Brink E.W., Kew O.M. et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. Clin. Inf. Dis. 1992; 14 (2): 568 – 579.
9. Alexander L.N., Seward J.F., Santibanzas T.A., Pallansch M.A., Kew O.M., Prevots D.R. et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. JAMA; 2004; 292 (14): 1696 – 1701.
10. Burns C.C., Diop O.M., Sutter R.W., Kew O.M. Vaccine-derived polioviruses. J Infect Dis. 2014 Nov 1; 210 Suppl 1: S283-93.
11. Available at: <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Thevirus/Vaccinederivedpolioviruses.aspx>.
12. Kew O.M., Sutter R.W., de Gourville E.M., Dowdle W.R., Pallansch M.A. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu. Rev. Microbiol. 2005; 59: 587 – 635.
13. Available at: <http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Polioandprevention/CVDPVFactSheetMarch2015.pdf>
14. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, November 2012 – conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol. Rec.; 2013; 88 (1): 1 – 16.
15. WHO. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013–2018. Available at: http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_A4.pdf
16. Guidelines for conducting of clinical trials of medicinal products (Immunobiological drugs). Part two. Ed.; Mironov A.N. Moscow: Grif and K; 201: 212 (in Russian).
17. WHO. Manual for virological investigation of poliomyelitis. WHO/EPI/GEN/97.1. Geneva; 1997.
18. Est variz C.F., Anand A., Gary H.E. Jr., Rahman M., Islam J., Bari T.I. et al. Immunogenicity of three doses of bivalent, trivalent, or type 1 monovalent oral poliovirus vaccines with a 2 week interval between doses in Bangladesh: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. Lancet Infect Dis.; 2015 Aug; 15 (8): 898 – 904.
19. Sutter R.W., John T.J., Jain H., Agarkhedkar S., Ramanan P.V., Verma H. et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet; 2010 Nov 13; 376 (9753): 1682 – 8.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад (Извлечения. Начало на стр. 17)

Одним из направлений работы по поддержанию свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации является надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией (ЭВИ). Данный раздел работы осуществлялся в соответствии с программой «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции на 2015 – 2017 гг.».

В 2016 году по сравнению с 2015 годом отмечался подъем заболеваемости ЭВИ в 1,8 раза, в том числе энтеровирусным менингитом (ЭВМ) как наиболее частой клинической формой ЭВИ, в 1,5 раза.

Доля случаев ЭВМ в клинической структуре ЭВИ на территории страны значительно варьирует: от 0,6 – 1,0% от числа зарегистрированных ЭВИ в Республиках Калмыкия, Башкортостан и Еврейской АО, до 99,44% в Самарской области.

В основном заболеваемость ЭВИ формируют дети до 17 лет, на долю которых в 2016 году, как и в предыдущем году, приходилось более 90%.

Наиболее высокая заболеваемость ЭВИ зарегистрирована в Сахалинской области (103,1 на 100 тыс. населения), Республике Тыва (92,8), Хабаровском крае (79,7), Ханты-Мансийском АО (54,0), Еврейской АО (48,4), Томской области (44,0). В то же время не зарегистрированы случаи ЭВИ в Республике Ингушетия, Чеченской Республике, Чукотском АО.

В 2016 году на территории Российской Федерации отмечена циркуляция не менее 30 типов неполиоэнтеровирусов, среди которых доминирующее положение занял вирус Коксаки А6, вызывающий клинические проявления в виде экзантемы и герпангины. Также наметилась тенденция роста заболеваемости энтеровирусным менингитом, связанным с активизацией циркуляции вируса ЕСНО9 и некоторых других энтеровирусов вида В и продолжающейся циркуляцией вируса ЕСНО30 генотипа h и редкого, ранее не выявлявшегося, энтеровируса ЕСНО33.

Остаются проблемы в осуществлении эпиднадзора за ЭВИ: в ряде субъектов заболевания ЭВИ не регистрируются или регистрируются единичные случаи; не в полной мере проводится прогноз эпидситуации с учетом данных, полученных в рамках надзора за ЭВИ, в том числе результатов циркуляции неполиоэнтеровирусов.

Таким образом, проблема полиомиелита, энтеровирусной (неполио) инфекции, вопросы организации качественного эпидемиологического надзора и профилактики данных инфекций продолжают быть актуальными и требуют совершенствования как практической деятельности в данном направлении, так и научных исследований.

Источник: <http://www.rospotrebnadzor.ru>