

Иммуногенность и защитный эффект живых холодаадаптированных вакцин против гриппа В при интраназальной иммунизации мышей

О.С. Каширина, Ю.М. Васильев (yuri.vasiliev@hotmail.com)

ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

Резюме

Живые аттенуированные («атт») вакцины на основе холодаадаптированных («ха») штаммов – одно из перспективных направлений совершенствования профилактики гриппа, однако подходы оценки эффективности, а также взаимосвязь с иммуногенностью остаются не до конца выясненными, в особенности для препаратов на основе вируса гриппа В.

На основе живого «ха» штамма дикого варианта вируса гриппа В получены стерильные, очищенные и концентрированные вирусные препараты, полностью охарактеризованные по биологической активности и фенотипу. Двукратная интраназальная иммунизация мышей живыми «ха» вакцинами формировала стерильный иммунитет (в куриных эмбрионах дикий вирус в пределах чувствительности метода после инфекции иммунизированных животных не выявляется), в то же время сывороточные антитела в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) в пределах чувствительности метода не определялись.

Основной результат работы – живая холодаадаптированная вакцина против гриппа защищает модельных животных от инфекции, при этом титры антител в сыворотке по РТГА (иммуногенность) не выявляются. Считается, что именно иммуногенность – основной суррогатный показатель для оценки эффективности вакцин против гриппа, который коррелирует с защитой от инфекции (для инактивированных вакцин).

Ключевые слова: грипп, вакцина, живая аттенуированная, холодаадаптированная, иммуногенность, защитный эффект, доклинические исследования

Immunogenicity and Protective Effect of Live Cold-Adapted Vaccines against Influenza B after Intranasal Immunization of Mice

O.S. Kashirina, Y.M. Vasiliev (yuri.vasiliev@hotmail.com)

Federal State Budgetary Institution «I.I. Mechnikov's Research institute for vaccines and sera», Moscow

Abstract

Live attenuated («att») vaccines based on cold-adapted («ca») strains are a promising approach of influenza prophylaxis enhancement, however, effectiveness evaluation as well as interrelation with immunogenicity should be elucidated, especially for vaccines against type B influenza.

Sterile, pure and concentrated viruses were prepared using a parent wild-type influenza type B and a live «ca» strain derived from the wild-type strain, and their biological activity and phenotype were fully characterized. Mice intranasally immunized twice with the live «ca» vaccines developed sterile immunity (wild-type virus was not isolated in chicken embryos (below limit of detection) from lungs of immunized and subsequently infected mice), however, sera antibodies in hemagglutination inhibition test (HAI) were also not detected (below limit of detection).

Live «ca» vaccines against influenza type B viruses are effective, however, protection from infection was not determined by HAI antibodies. Further studies using various methods of immunogenicity evaluation and characterization of mechanisms of protection for influenza vaccines, first of all «att», are needed.

Key words: influenza, vaccines, live attenuated, cold-adapted, immunogenicity, protective effect, preclinical trials

Введение

Грипп остается одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно гриппом заболевают до 10% взрослого населения и до 30% детей. Сезонные эпидемии гриппа обуславливают высокую заболеваемость, а также большое количество госпитализаций и летальных исходов, особенно среди групп риска (маленькие дети, беременные, пожилые люди и лица с различными хроническими заболеваниями). Кроме того, ежегодные эпидемии гриппа приводят к значительным экономическим потерям [1].

Вирусы гриппа также сохраняют чрезвычайно высокий пандемический и эпизоотический потенциал, в особенности вирусы гриппа животных: птиц (в частности, серотипы H5, H7, H9) и свиней (в частности, серотипы H1, H3) [2].

Своевременная вакцинопрофилактика – основной способ борьбы с гриппом [1, 3]. Появление резистентных штаммов, а также проблемы безопасности при массовом применении специфических препаратов для профилактики и терапии гриппа, особенно у детей [4], лишь подчеркивают целесообразность вакцинопрофилактики гриппа.

В настоящее время наибольшее распространение получили инаktivированные вакцины против гриппа, вводимые внутримышечно (подкожно). Они, однако, не лишены ряда недостатков, основной из которых – сниженная эффективность при вакцинации лиц групп риска, а также ограниченная иммуногенность в отношении штаммов гриппа, антигенно отличных от вакцинных [3]. Кроме того, совокупной мощности всех производителей вакцин против гриппа недостаточно даже для иммунизации групп риска в полном объеме.

Среди разнообразных подходов совершенствования профилактики гриппа особое место занимают живые аттенуированные («атт») вакцины, в первую очередь на основе холодаадаптированных («ха») штаммов, вводимые интраназально [1, 5]. Принципиальные отличия живых «ха» вакцин против гриппа заключаются в использовании антигена в нативной форме (с сохранением всех эпитопов), ограниченной репродукции «атт» патогена, а также иммунизации, соответствующей естественному пути проникновения вируса. Все это должно обеспечить индукцию клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, а также формирование стойкого иммунитета в отношении широкого набора антигенно отличных штаммов, что особенно важно при подготовке к возможной пандемии. Кроме того, простая технология (живые «ха» вакцины представляют собой очищенные вирусные препараты) позволяет быстро накопить достаточное количество доз (масштабирование).

Тем не менее живые «атт» вакцины в целом и живые «ха» вакцины против гриппа в частности пока не получили столь же широкого распространения, как инаktivированные вакцины. При этом первые «ха» штаммы-доноры были разработаны в СССР еще в 1950 – 1960-е годы, а в США – в 1960-е годы [5]. Более того, в отличие от инаktivированных вакцин против гриппа для живых «ха» вакцин до сих пор не разработаны и не внедрены общепринятые критерии оценки эффективности. Так, по рекомендациям ВОЗ оценка эффективности инаktivированных вакцин против гриппа проводится через иммуногенность по титру сывороточных антител в реакции торможения гемагглютинации (РТГА): титр 1:40 считается соответствующим 50% защите от инфекции [1].

При этом иммуногенность инаktivированных вакцин против гриппа в сравнении с живыми «ха» вакцинами в целом больше, а результаты по эффективности разнонаправлены или даже противоречивы. Более того, как инаktivированные, так и живые «ха» вакцины на основе вируса гриппа А в сравнении с таковыми на основе вируса гриппа В в прямых сравнительных исследованиях в целом более иммуногенны. Таким образом, на основе имеющихся данных сделать заключение об однозначном превосходстве одного из вариантов вакцины нельзя [5]. Так, в клиническом исследовании (взрослые добровольцы) иммуногенность ина-

ktivированных вакцин соответственно против гриппа А и В составила 76 – 91% и 76%, живых «ха» вакцин – 23 – 33% и 3%; а эффективность инаktivированных вакцин соответственно против гриппа А и В 70 – 100% и 100%, живых «ха» вакцин – 56 – 90% и 80 – 100% [6].

В связи с этим представляет несомненный интерес прямое сравнительное изучение иммуногенности и защитного эффекта с использованием живых «ха» вакцин на основе вирусов гриппа В.

Для обеспечения объективного сравнения необходимо учитывать возможную роль штамма (инфицирование – диким вирусом, а иммунизация – живым «ха» вакцинным штаммом), для чего целесообразно использовать исходный дикий вариант и полученный на его основе живой «ха» вакцинный штамм-донор «атт» фенотипа. В НИИ ВС им. И.И. Мечникова был разработан живой «ха» штамм-донор на основе дикого вируса гриппа В/Виктория/2/87 (линия В/Виктория) [7], использование которого полностью соответствует научно-методическим требованиям настоящей работы. Более того, мыши чувствительны к этому дикому вирусу гриппа [8], что вместе с необходимостью проводить контролируемую инфекцию определяет этих лабораторных животных как оптимальную модель для наших исследований.

Цель настоящей работы – прямой сравнительный анализ иммуногенности и защитного эффекта живых «ха» вакцин против гриппа, вводимых интраназально, с использованием исходного дикого варианта вируса гриппа и полученного на его основе вакцинного «ха» штамма.

Материалы и методы

Все использованные методики основаны на материалах ВОЗ и действующей нормативно-технической документации [9, 10]. Работа проводилась в полном соответствии с действующими санитарно-эпидемиологическими правилами [11].

Животные.

Группы не менее чем из 20 нелинейных мышей (белые, беспородные самки весом 14 – 16 г (на момент первой иммунизации) из филиала Научного центра биомедицинских технологий «Андреевка», Московская область).

Также использовали 9-дневные куриные эмбрионы (ППЗ «Птичное», Московская область). Получение суспензии эритроцитов кур проводили после выдерживания 9-дневных куриных эмбрионов при 34 °С в течение 3 – 4 дней (до возраста 12 – 13 дней).

План исследования.

в том числе работы с животными, был рассмотрен и утвержден Ученым советом НИИ ВС им. И.И. Мечникова (в рамках тематики НИР). Работа с животными в виварии (мышами) проводилась в соответствии с локальными правилами и актами.

Вирусы.

В работе использовали очищенные и концентрированные вирусы гриппа, полные и сокра-

Таблица 1.

Биологическая активность вирусных препаратов

Вирус	Сокращение	ГАЕ/0,05 мл	ЭИД ₅₀ /0,1 мл (34 °С)	ИД ₅₀ /0,05 мл (мыши)
В/Виктория/2/87	Вд	48	6,0	5,0
В/Виктория/2/87/ 11КЭ/34МДСК/17КЭ/1/2/3	Вх	64	7,0	атт

Примечание: средний титр 1/х (ГАЕ/0,05 мл) и 10^х (ЭИД₅₀/0,1 мл (34 °С), ИД₅₀/0,05 мл), атт – аттенуированный штамм

щенные наименования приведены в таблице 1. Вд и Вх – исходный (родительский) дикий штамм и полученный на его основе «ха» вариант соответственно. Маточный материал (неочищенный) получен из музея вирусов лаборатории генетики РНК-содержащих вирусов отдела вирусологии им. О.Г. Анджпаридзе НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

Вакцина.

Для получения вакцины и определения иммуногенности и защитного эффекта вирусы пассировали в куриных эмбрионах (72 часа при 34 °С). После пассирования вирусы очищали и концентрировали поэтапным центрифугированием: 10 минут при 2 000 g, 30 минут при 5 000 g и 30 минут при 35 000 g (последний этап повторяли не менее 3 раз). Ресуспендирование проводили в стерильном фосфатно-солевом растворе (ФСР). После накопления вирусы контролировали на стерильность (тиогликолевая среда, ГНЦ медикобиологических проблем, Оболенск, Московская область), а также биологическую активность. Дальнейшую работу осуществляли только с теми партиями вирусных препаратов, которые были стерильны и удовлетворяли требованиям по биологической активности.

Вд и Вх контролировали по гемагглютинирующей (реакция гемагглютинации с эритроцитами кур; ГАЕ/0,05 мл), а также по инфекционной активности с использованием куриных эмбрионов (титрование в куриных эмбрионах, инкубация 72 часа при 34 °С; ЭИД₅₀/0,1 мл). Предел чувствительности (минимальный определяемый титр) составил 10^{0,5} ЭИД₅₀/0,1 мл. Инфекционную активность также определяли с использованием мышей (ИД₅₀/0,05 мл). Для этого через 72 часа после интраназальной инфекции различными разведениями вирусного препарата (в объеме 50 мкл на мыш; при частичном эфирном наркозе) проводили эвтаназию и выделение вируса из 10% экстракта легких с использованием куриных эмбрионов (инкубация 72 часа при 34 °С).

Вх дополнительно контролировали на «ха», температурочувствительный («тч») и «атт» фенотип. Контроль «ха» и «тч» фенотипа осуществляли путем титрования Вх в сравнении с Вд в куриных эмбрионах при разных температурах (25, 34, 36, 38 ± 0,5 °С), инкубация 72 часа (144 часа для 25 °С). «Атт» фенотип контролировали при интраназальной инфекции мышей (как описано выше, для определения инфекционной активности), однако вирусы выделяли

из экстрактов легких животных и затем титровали в куриных эмбрионах (ЭИД₅₀/0,1 мл; инкубация 72 часа при 34 °С). Партию вакцины на основе очищенного и концентрированного стерильного вирусного препарата считали «ха» при условии существенно сниженной репродукции при повышенной температуре («тч») и существенно повышенной репродукции при пониженной температуре («ха»), а также отсутствию вируса в легких мышей после инфекции (в пределах чувствительности метода) в сравнении с Вд.

Иммунизация, инфицирование и получение биологического материала.

Группы мышей иммунизировали двукратно с интервалом 21 день живой «ха» вакциной на основе Вх интраназально (в объеме 50 мкл на мыш; при частичном эфирном наркозе). Биологическая активность партии Вх для иммунизации составила 10⁷ ЭИД₅₀/0,1 мл (34 °С), доза на иммунизацию на мыш – 10⁶ ЭИД₅₀/0,05 мл (34 °С). С использованием неиммунизированных мышей той же партии дополнительно контролировали «атт» фенотип Вх в сравнении с Вд как описано выше.

Адьюванты к вакцинам (вирусным препаратам) для иммунизации животных не добавляли.

В качестве контроля использовали группы неиммунизированных мышей той же партии.

Отбор крови, а также инфицирование Вд проводили через 10 дней после второй иммунизации. Отбор крови осуществляли под полным эфирным наркозом. Интраназальную инфекцию проводили как описано выше для определения инфекционной активности с использованием Вд в разведении, соответствующем 1000 ИД₅₀/0,05 мл.

Иммуногенность и защитный эффект.

Обработку и анализ сывороток (иммуногенность) и экстрактов легких (защитный эффект) проводили одновременно.

Сыворотки после получения и очистки центрифугированием (1 000 g, 10 мин) разводили в ФСР 1:10 и прогревали на водяной бане при 56 °С в течение 30 минут. Азид натрия к сывороткам не добавляли.

Иммуногенность определяли в РТГА с применением суспензии эритроцитов кур. Реакцию ставили против очищенных и концентрированных вирусов гриппа Вд и Вх, использовали вирусные препараты тех же партий, что и для изготовления вакцин и инфекции. РТГА ставили в 4 повторах при рабочей дозе вируса 8 ГАЕ/0,05 мл. Предел чувствительности (минимальный определяемый титр) составил 1:10.

Защитный эффект определяли по уровню дикого вируса (Вд) в легких иммунизированных мышей после интраназальной инфекции (инфекция мышей, выделение вируса из экстрактов легких и титрование в куриных эмбрионах – как описано выше). Полная защита (стерильный иммунитет) – отсутствие вируса в легких иммунизированных мышей после инфицирования в пределах чувствительности метода (минимальный определяемый титр составил $10^{0,5}$ ЭИД₅₀/0,1 мл).

Все биологические реакции титрования ставили не менее чем в 4-х повторях, результаты представлены как среднее титров по всем повторам.

Результаты и обсуждение

Биологическая активность

Первые серии экспериментов были посвящены накоплению и биологической стандартизации вирусных препаратов Вд и Вх. В результате были получены партии стерильных, концентрированных и очищенных вирусных препаратов Вд и Вх с высокой биологической активностью (табл. 1). Отмечается небольшая гемагглютинирующая активность (ГАЕ/0,05 мл), что характерно и для других вирусов гриппа В в сравнении с вирусами гриппа типа А (данные не представлены), при этом инфекционная активность в куриных эмбрионах весьма высокая для Вд и Вх, тогда как в чувствительных животных (мышях) – лишь у Вд.

Характеристика фенотипа

В следующей серии экспериментов партию вирусных препаратов Вх полностью характеризовали по фенотипу в сравнении с исходным диким вариантом (Вд). Результаты (табл. 2) однозначно показали, что Вх обладает полностью «ха» (повышенная репродукция при пониженной температуре), «тч» (пониженная репродукция при повышенной температуре) и «атт» фенотипом (не размножается в легких мышей после инфекции; вирус в пределах чувствительности метода в куриных эмбрионах не выделяется). Кроме того, оба вируса не размножаются в куриных эмбрионах при высокой температуре (38 °С для вирусов гриппа В; вирусы в пределах чувствительности метода не выделяются). Полученные результаты по репродукции Вд и Вх в куриных эмбрионах при 34 °С несущественно отличаются от таковых, полученных в первых сериях экспериментов (биологическая активность), а по репродукции в мышях – аналогичны.

Таким образом, получены и охарактеризованы по биологической активности и фенотипу партии стерильных, очищенных и концентрированных вирусных препаратов Вд и Вх (живая «ха» вакцина), которые могут использоваться в дальнейших исследованиях объективного сравнения иммуногенности и защитного эффекта живых «ха» вакцин на основе вирусов гриппа В.

Иммуногенность и защитный эффект

В завершающих масштабных сериях экспериментов определяли иммуногенность и защитный эффект живых «ха» вакцин. Мышей иммунизировали Вх интраназально двукратно, после второй вакцинации брали сыворотки (для определения иммуногенности в РТГА) и проводили интраназальное инфицирование Вд (для последующего определения защитного эффекта путем выделения вирусов из экстракта легких мышей и дальнейшего титрования с использованием куриных эмбрионов). Для постановки РТГА использовались те же партии вирусных препаратов Вд и Вх, что и для иммунизации и инфицирования.

Полученные результаты (табл. 3) показали, что после двукратной интраназальной иммунизации Вх все мыши после инфицирования полностью защищены от репродукции Вд в легких. Исходный дикий вариант в пределах чувствительности метода в куриных эмбрионах не выделяется, что позволяет говорить о формировании стерильного иммунитета. В количественном выражении снижение уровня репродукции дикого вируса (Вд) при использовании живой «ха» вакцины (Вх) в сравнении с неиммунизированным контролем (мыши той же партии) составляет не менее $10^{2,5}$. В то же время живая «ха» вакцина даже после двукратного введения остается практически неиммуногенной – сывороточные антитела по РТГА в пределах чувствительности не определяются как против вакцинного штамма (Вх), так и исходного дикого варианта (Вд). Отсутствие иммуногенности сохранялось при репликации экспериментов, других подходах к обработке сыворотки (данные не представлены). Кроме того, на мышях той же партии, что использовались в основной серии экспериментов, был дополнительно подтвержден «атт» фенотип для Вх (в куриных эмбрионах вирус в пределах чувствительности метода не выделяется из легких мышей после инфицирования), причем в дозах, превышающих таковые при

Таблица 2.

Характеристика фенотипа вирусных препаратов

Вирус	ЭИД ₅₀ /0,1 мл при различной температуре ($\pm 0,5$ °С) и времени репродукции				Титр в легких мышей после инфекции Вд и Вх, ЭИД ₅₀ /0,1 мл (34 °С)
	25 (144 час.)	34 (72 час.)	36 (72 час.)	38 (72 час.)	
Вд	3,0	6,5	7,0	< 0,5	3,5
Вх	5,5	7,0	1,0	< 0,5	< 0,5

Примечание: средние титры $10 \times$ ЭИД₅₀/0,1 мл; < 0,5 – в пределах чувствительности метода не определяется; животных инфицировали в объеме 50 мкл на мышь: Вд в дозе 1000 ИД₅₀/0,05 мл или Вх в дозе 10^6 ЭИД₅₀/0,05 мл (34 °С)

Таблица 3.

Иммуногенность и защитный эффект живых «ха» вакцин на основе вируса гриппа В

Вакцина	Иммуногенность (сывороточные антитела по РЗГА против Вд или Вх)		Защитный эффект (титры в легких мышей после инфекции 1000 ИД ₅₀ /0,05 мл Вд), ЭИД ₅₀ /0,1 мл (34 °С)
	Вд	Вх	
Контроль	< 10	< 10	3,0
Вх	< 10	< 10	< 0,5

Примечание: средние титры 1/х (РЗГА) и 10 х ЭИД₅₀/0,1 мл (34 °С; защитный эффект); < 10 и < 0,5 – в пределах чувствительности метода не определяется; контроль – неиммунизированные мыши той же партии; Вх – двукратная интраназальная иммунизация в дозе 10⁶ ЭИД₅₀/0,05 мл (34 °С), в объеме 50 мкл на мышью на иммунизацию.

иммунизации (данные не представлены).

Таким образом, впервые проведены исследования иммуногенности и защитного эффекта живых «ха» вакцин против гриппа В с использованием исходного дикого варианта и полученного на его основе «ха» штамма, причем тех же партий стерильных, очищенных и концентрированных вирусных препаратов, полностью охарактеризованных на всех этапах по биологической активности и фенотипу. Впервые получены уникальные данные о формировании стерильного иммунитета (в пределах чувствительности метода в куриных эмбрионах дикий вирус не выделяется из легких иммунизированных мышей после инфицирования) без индукции сывороточных антител в РТГА против как исходного дикого, так и полученного на его основе живого «ха» вируса. Как отмечалось выше, вакцины на основе вирусов гриппа В, а также живые «ха» вакцины в целом менее иммуногенны [5], то есть результаты наших исследований не противоречат имеющимся литературным данным. Кроме того, ВОЗ не имеет единых подходов к оценке эффективности живых «ха» вакцин против гриппа [1].

Аналогичных данной работе по объективности, адекватности дизайна экспериментов и научно-методическому уровню (биологическая стандартизация, прямая сравнительная оценка иммуногенности и защитного эффекта, выбор штаммов) как в отечественной, так и зарубежной литературе нами не найдено. Можно упомянуть работу с теми же штаммами [8], в основном посвященную молекулярно-вирусологическим и генетическим аспектам, а также иммунофенотипу. В этой работе отмечается индукция сывороточных антител в РТГА после двукратной иммунизации мышей Вх на уровне 1:40, что соответствует защите в 50% по критериям ВОЗ для инактивированных вакцин [1]. При этом количественное выражение защитного эффекта составляло лишь 10^{1.0} ЭИД₅₀/0,1 мл (титр Вд в легких контрольных и иммунизированных мышей – 10^{3.5} ЭИД₅₀/0,1 мл и 10^{2.5} ЭИД₅₀/0,1 мл соответственно).

В дальнейшем представляет несомненный интерес уточнить степень влияния способа введения препарата (внутримышечно, интраназально), типа вакцины (живая «ха», инактивированная), вакцинного штамма (вирусы гриппа типов А и В) на иммуногенность и защитный эффект вакцин против

гриппа. Для это потребуются, прежде всего, проведение масштабных прямых сравнительных исследований. Кроме того, целесообразно изучить возможность индукции сывороточных антител в РТГА при добавлении к живым «ха» вакцинам против гриппа В мощных адъювантов, а также оценить иммуногенность другими методами и подходами (в сыворотках и легких; не только в РТГА, но в реакции нейтрализации, и с использованием иммуноферментного анализа).

Выводы

1. Живые «ха» вакцины на основе вируса гриппа В после двукратной интраназальной иммунизации мышей формируют стерильный иммунитет (в куриных эмбрионах дикий вирус в пределах чувствительности метода после инфекции иммунизированных животных не выделяется), при этом сывороточные антитела в РТГА не определяются.
2. Живые «ха» вакцины на основе вирусов гриппа В эффективны, однако защита от инфекции реализуется через механизмы, которые не выражаются в индукции сывороточных антител (выявление в РТГА).
3. Необходимы исследования и разработка других объективных и воспроизводимых подходов оценки иммуногенности и эффективности вакцин против гриппа, в частности живых «атт».
4. Целесообразно глубокое изучение взаимосвязи защиты от инфекции (эффективности) и индукции различных компонентов иммунитета (клеточные, гуморальные – иммуногенность) после вакцинации против гриппа.
5. Необходимо научное обоснование эффективного и безопасного использования живых «ха» вакцин против гриппа в качестве основных или дополнительных к инактивированным, а также объективной и воспроизводимой биологической стандартизации и адекватного контроля качества.

Авторы выражают глубокую признательность к.в.н. С.В. Денисенко (УПЖ МПБП ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ) и Е.Н. Булатовой (ГРИА ФГБНУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова») за помощь в работе с животными.

Литература

1. WHO. Vaccines against influenza WHO position paper. November 2012. WER. 2012; 47: 461 – 476.
2. WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. WER. 2015; 12: 109 – 120.
3. Васильев Ю.М. Направления совершенствования вакцин против гриппа. Врач. 2014; 8: 12 – 14.
4. Васильев Ю.М. Ингибиторы нейраминидазы для специфической профилактики и терапии гриппозной инфекции. Врач. 2014; 2: 17 – 19.
5. Каширина О.С., Васильев Ю.М. Живые аттенуированные и инактивированные гриппозные вакцины: данные прямых сравнительных исследований. ЖМЭИ. 2014; 1: 103 – 119.
6. Treanor J., Kotloff K., Betts R., Belshe R., Newman F., Iacuzio D. et al. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. Vaccine. 1999; 18: 899 – 906.
7. Гендон Ю.З., Маркушин С.Г., Аكوпова И.И., Цфасман Т.М., Коптяева И.Б. Холодоадаптированный штамм вируса гриппа В-В/Виктория/2/63/87, предназначенный в качестве штамма-донора аттенуации для получения реассортантов холодоадаптированных штаммов для живой гриппозной вакцины. Патент РФ, № 2 529 772; 2013.
8. Гендон Ю.З., Маркушин С.Г., Цфасман Т.М., Аكوпова И.И., Ахматова Н.К., Коптяева И.Б. Новые холодоадаптированные штаммы-доноры аттенуации для живых вакцин против гриппа. Вопросы вирусологии. 2013; 1: 11 – 17.
9. WHO manual on animal influenza diagnosis and surveillance. 2002.
10. МУ 3.3.2.175803. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа. 2003.
11. СП 1.3.2322-08. Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней. 2008.

References

1. WHO. Vaccines against influenza WHO position paper. November 2012. WER. 2012; 47: 461 – 476.
2. WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. WER. 2015; 12: 109 – 120.
3. Vasiliev Y.M. Directions of influenza vaccine enhancement. Physician. 2014; 8: 12-14 (in Russian).
4. Vasiliev Y.M. Neuraminidase inhibitors for specific prophylaxis and therapy of influenza. Physician. 2014; 2: 17 – 19 (in Russian).
5. Kashirina O.S., Vasiliev Y.M. Live attenuated and inactivated influenza vaccines: data from direct comparative studies. Journal of Microbiology. 2014; 1: 103 – 119 (in Russian).
6. Treanor J., Kotloff K., Betts R., Belshe R., Newman F., Iacuzio D. et al. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. Vaccine. 1999; 18: 899 – 906.
7. Ghendon Y.Z., Markushin S.G., Akopova I.I., Tsfasman T.M., Koptiaeva I.B. A cold-adapted strain of influenza virus B-B/Victoria/2/63/87 as a strain-donor of attenuation for production of cold-adapted reassortant strains for a live influenza vaccine. Patent RU, N 2 529 772; 2013 (in Russian).
8. Ghendon Y.Z., Markushin S.G., Tsfasman T.M., Akopova I.I., Akhmatova N.K., Koptiaeva I.B. New cold-adapted donor strains of attenuation for live influenza vaccines. Problems of Virology. 2013; 1: 11 – 17 (in Russian).
9. WHO manual on animal influenza diagnosis and surveillance. 2002.
10. MD 3.3.2.175803. Methods of determination of parameters of quality of immunobiological preparations for prophylaxis and diagnostics of influenza. 2003 (in Russian).
11. SR 1.3.2322-08. Safety of working with microorganisms of III-IV group of pathogenicity (danger) and causative agents of parasitic diseases. 2008 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Зависимость распространения вируса гепатита В от возраста среди беременных женщин в Специальном административном округе Гонконг, Китай

Резюме статьи T.T. Lao, D.S. Sahota, L.-W. Law, Y.K. Cheng, T.-Ye. «Leung Age-specific prevalence of hepatitis B virus infection in young pregnant women, Hong Kong Special Administrative Region of China»

Цель. Исследовать зависимость распространения вируса гепатита В (HBV) от возраста молодых беременных женщин в Специальном административном округе Гонконг и определить, возрастает ли уровень распространения заболевания в подростковом возрасте.

Методы. Количественные показатели распространения HBV были определены на основе данных, полученных в ходе планового предродового скрининга на наличие поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) у 10 808 женщин в возрасте 25 лет и моложе, рожденных в округе Гонконг с 1998 по 2011 год. Была выполнена оценка влияния на распространение вируса таких факторов, как возраст матери, количество родов, рождение до или после появления вакцины от гепатита В в 1984 году. Для оценки результатов использовались корреляция Спирмена и многочисленные методы регрессивного анализа.

Результаты. Было обнаружено, что 7,5% женщин являются носителями HBsAg. Уровень распространения варьировался от 2,3 до 8,4% в возрастных

группах 16 – 23 лет. Женщины, рожденные в 1984 году и позднее, а также женщины моложе 18 лет реже являются HBsAg (коэффициент вероятности, КВ: 0,679, 95% ДИ: 0,578 – 0,797 и КВ: 0,311, 95%; ДИ: 0,160 – 0,604 соответственно). Для женщин, рожденных до 1984 года, не было установлено связи между наличием HBsAg и возрастом моложе 18 лет (КВ: 0,60, 95%; ДИ: 0,262 – 1,370).

Метод логистического регрессивного анализа показал, что HBsAg чаще распространен среди женщин 18 лет и старше (откорректированный КВ: 2,80, 95%; ДИ: 1,46 – 5,47), чем среди рожденных до 1984 года (откорректированный КВ: 1,42, 95%; ДИ: 1,21 – 1,67).

Вывод. Иммуитет к вирусу гепатита В у молодых женщин, которые прошли вакцинацию в младенческом возрасте, снижается в позднем подростковом периоде.

Источник: Bull World Health Organ 2014; 92: 782 – 789. Doi:10.2471/BLT.13.133413