

Клинические исследования вакцины против краснухи производства НПО «Микроген»: результаты первого этапа

Миронов А.Н.¹, Цаан А.А.¹, Бушменков Д.С.¹, Романова А.А.¹, Сидоренко Е.С.¹, Фельдблюм И.В.²

Investigation of rubella vaccine maked MICROGEN Federal State Company: study I trial

Mironov A.N., Tsaan A.A., Bushmenkov D.S., Romanova A.A., Sidorenko Ye.S., Feldblum I.V.

¹ ФГУП «НПО „Микроген“» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

² Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера, г. Пермь

© Миронов А.Н., Цаан А.А., Бушменков Д.С. и др.

Специалистами НПО «Микроген» разработан новый отечественный препарат для профилактики краснухи «Вакцина против краснухи культуральная живая» на основе вакцинного штамма RA 27/3. После доказательства безопасности вакцины на лабораторных животных были инициированы клинические исследования препарата на добровольцах.

Первый этап исследования проведен на женщинах в возрасте 18—25 лет.

После введения препаратов (вакцина либо производственный штамм вакцины) за добровольцами вели наблюдение в течение 42 сут. Забор крови и мочи производили до вакцинации и на 28-е сут после введения препаратов.

Результаты исследования показали безопасность, низкую реактогенность и выраженные иммунологические свойства препаратов, что позволило приступить к следующему этапу клинических исследований на детском контингенте.

Ключевые слова: краснуха, вакцина, клинические исследования.

Experts of the RPU «Microgene», developed the new domestic medication for prevention of rubella — The rubella vaccine cultural live, on the basis of the vaccine strain RA 27/3. After the safety of vaccine had been proved on laboratory animals, the clinical trial had been activated on volunteers.

The first phase of trial had been carried out on the women at the age of 18—25.

After introduction of medications (vaccine or production strain of vaccine) the volunteers had been observed during 42 days. Blood and urine sampling had been executed till vaccination and 28 days later after introduction of medications.

Results of trial presented safety, low reactogenicity and evident immunologic properties of medications. It permitted to start the next phase of the clinical trial on the basis of children's volunteers.

Key words: rubella, vaccine, the clinical trial.

УДК 615.371.038:616.916.1

Введение

Краснуха — острая инфекционная болезнь, вызываемая РНК-вирусом рода *Rubivirus*, характеризуется лихорадкой, розовой мелкопятнистой сыпью, катаральными явлениями, затылочным лимфаденитом. Выраженные тератогенные свойства вируса краснухи, способные формировать врожденные дефекты развития

и повсеместное распространение инфекции, определяют актуальность проводимых противоэпидемических мероприятий в отношении этой патологии [3]. Внутриутробное инфицирование плода приводит к множественным порокам развития, провоцирует спонтанные аборт, гибель плода и рождение детей-инвалидов [8]. Основная цель борьбы с краснухой — это предупреждение заражения беременных женщин.

По оценкам специалистов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в развивающихся странах каждый год возникает более 100 тыс. случаев синдрома врожденной краснухи (СВК) [11]. До разработки вакцин для предупреждения СВК широко применялись гипериммунные или нормальные иммуноглобулины, которые содержат специфические антитела [1]. В настоящее время специфические иммуноглобулины вводят беременным женщинам, которые не желают прерывать беременность после подтверждения инфицирования краснухой. На сегодняшний день основным средством предупреждения заболевания краснухой и СВК служит вакцинация [1]. В мировой практике здравоохранения (кроме Китая и Японии) для профилактики краснухи используют вакцины, приготовленные на основе штамма RA 27/3. Вакцина на основе этого штамма была впервые лицензирована в Европе [10].

Вакцинация против краснухи в России была введена в Национальный календарь профилактических прививок лишь в 1997 г. [3]. Однако по причине недостаточного количества закупаемой за рубежом вакцины охват прививками был недостаточным для формирования иммунной прослойки среди населения. В 1997—2000 гг. масштаб вакцинации против краснухи детей в возрасте 24 мес составлял всего 12,7% [6].

По данным Роспотребнадзора, уровень заболеваемости краснухой в Российской Федерации в последнее время неуклонно снижается. В 2009 г. он составил 1,14 случая на 100 тыс. населения, что ниже этого показателя за 2008 г. в 5,9 раза [2]. Уменьшение заболеваемости краснухой было достигнуто благодаря усилению эпидемиологического надзора за этой инфекцией и более широкому охвату вакцинацией против краснухи групп населения, обозначенных в Национальном календаре профилактических прививок. Для поддержания широкомасштабной профилактической кампании против краснухи в настоящее время Министерство здравоохранения и социального развития РФ продолжает закупать импортные препараты.

Наибольшую социальную опасность представляет СВК, частота которого среди детей с врожденной патологией может достигать 15—35% [7, 9]. Показано, что врожденная краснуха (ВК) обуславливает 27—35% всей внутриутробной патологии [4].

Стратегический план Европейского регионального бюро ВОЗ на 2005—2010 гг. определяет борьбу с ВК в числе приоритетов и предусматривает элиминацию эндемичной краснухи и снижение заболеваемости ВК в странах Европы до уровня менее 1 случая на 100 тыс. живых новорожденных [5].

Учитывая широкую распространенность краснухи и во многих случаях невозможность предупреждения возникновения заболевания с помощью карантинных мер, многие страны проводят массовую вакцинацию против этой инфекции. Наиболее эффективным путем защиты от приобретенной и врожденной краснухи признается иммунизация населения живыми аттенуированными вакцинами против краснухи [12].

Ввиду отсутствия в России отечественного препарата для профилактики краснухи специалистами московского подразделения по производству бактериальных препаратов НПО «Микроген» была разработана вакцина против краснухи культуральная живая на основе штамма RA 27/3.

Результаты проведенных доклинических исследований разработанной вакцины на экспериментальных животных показали безопасность и высокие иммунологические свойства препарата, что послужило основанием для инициирования клинических исследований на добровольцах.

Цель исследования — изучить реактогенность, безопасность и иммуногенные свойства отечественной вакцины против краснухи.

Материал и методы

Клинические исследования новой отечественной вакцины против краснухи проводятся в два этапа. На первом этапе изучали реактогенность, безопасность и иммуногенность вакцины на серонегативных к вирусу краснухи женщинах в возрасте 18—25 лет.

В исследовании использовали два препарата: производственный штамм вакцины против краснухи культуральной живой производства НПО «Микроген»; вакцину против краснухи культуральную живую производства НПО «Микроген».

Серии препаратов, используемых в клиническом исследовании, перед началом исследования были протестированы в ФГУН «Государственный институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича» (ГИСК).

Клиническое исследование вакцины против краснухи было начато на основании разрешения Росздравнадзора и регуляторных органов РФ (Национальный этический комитет, ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Комитет по медицинским иммунобиологическим препаратам). Протокол исследования одобрен в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Исследование проведено в двух медицинских учреждениях, входящих в перечень учреждений, имеющих разрешение Росздравнадзора на проведение клинических исследований: Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера (г. Пермь) и МЛПУ «Клиническая больница № 1» (Областной центр аллергологии и иммунологии) г. Смоленска.

В исследование включено 40 женщин-добровольцев в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст 22,2 года), не имеющих защитного титра антител к вирусу краснухи (до 25 МЕ/мл). В целях определения величины титра антител к вирусу краснухи у добровольцев производили забор крови для приготовления сыворотки и постановки серологической реакции ИФА.

Перед введением препаратов все добровольцы были обследованы врачом-исследователем, который проверил соответствие добровольцев критериям включения (исключения), а также основные показатели жизненных функций организма.

Основными критериями включения в исследование являлись отсутствие в анамнезе заболеваемости краснухой и вакцинации против краснухи, а также отсутствие защитного уровня антител к вирусу краснухи в крови добровольцев. Наиболее значимыми критериями исключения являлись беременность или период лактации, наличие острых или обострения хронических заболеваний, иммуносупрессивная терапия.

Все включенные в исследование добровольцы были рандомизированы методом конвертов в две группы. Каждому участнику присваивали индивидуальный номер для назначения препарата в ходе исследования. После присвоения номеров вскрывался конверт с номером добровольца и названием препарата, который вводили добровольцу на первом визите.

Представительницам первой группы ввели производственный штамм вакцины против краснухи, участниц второй группы иммунизировали вакциной против

краснухи. Препараты вводили однократно подкожно в область плеча.

После иммунизации все волонтеры находились под наблюдением врача-исследователя в течение 2 ч. В это время наблюдали за состоянием здоровья привитых и проявлением местной и общей реакции на введение препарата. После проведенной вакцинации добровольцы посещали клиническую базу в течение 7 сут для регистрации врачом-исследователем возможных реакций. Период наблюдения за привитыми добровольцами составил 42 дня. В течение этого времени добровольцы заполняли дневники самонаблюдения, отмечая любые изменения в состоянии здоровья. После получения данных об изменении в состоянии здоровья привитых врач-исследователь проводил всесторонний анализ каждого случая, определяя связь реакций с проведенной вакцинацией.

В целях изучения безопасности препаратов исследовали динамику изменения показателей гематологического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи, а также изменение уровня неспецифических сывороточных иммуноглобулинов (Ig) А, Е, М, G. Для этого производили забор крови и мочи до вакцинации и на 28-е сут после введения препаратов.

Изучение иммуногенных свойств препаратов проводили путем постановки серологической реакции методом ИФА с сыворотками крови добровольцев, взятыми до вакцинации и на 28-е сут после иммунизации. Реакцию ИФА ставили с использованием зарегистрированной и разрешенной к применению в РФ тест-системы «ИФА-краснуха-IgG» производства ЗАО «ЭКОлаб». При этом оценивали динамику специфических сывороточных IgG (к вирусу краснухи).

Для создания базы данных полученных результатов использовали программу MS Excel. Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи программы Statistica. Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью следующих методов: для количественных признаков — дисперсионный анализ; для качественных признаков — критерий χ^2 ; порядковых признаков — критерий Краскала—Уоллиса. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное; m — ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

В течение всего периода наблюдения за добровольцами были отмечены местные и системные реакции в обеих группах. Наблюдаемые реакции имели

легкую степень выраженности, носили транзиторный характер и исчезали без применения медикаментозной терапии в течение 3 сут (табл. 1).

Таблица 1

Количество добровольцев с выявленными реакциями с 1-х по 42-е сут исследования

Группа	Количество добровольцев	Местные реакции			Системные реакции		
		легкие	средние	тяжелые	легкие	средние	тяжелые
Первая	20	1 (5,0%)	—	—	1 (5,0%)	—	—
Вторая	20	1 (5,0%)	—	—	2 (10,0%)	—	—
Всего	40	2 (5,0%)	—	—	3 (12,5%)	—	—

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови добровольцев ($M \pm m$), МЕ/мл

Срок взятия проб	Первая группа				Вторая группа			
	IgA	IgE	IgM	IgG	IgA	IgE	IgM	IgG
Норма	1,18—1,6	≤130	1,67—2,2	11,3—13,1	1,18—1,6	≤130	1,67—2,2	11,3—13,1
До вакцинации	1,7 ± 0,2	32,4 ± 5,7	3,8 ± 0,3	17,7 ± 1,2	2,3 ± 0,2	56,0 ± 9,7	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,4
28-е сут	0,9 ± 0,1	32,1 ± 5,2	1,3 ± 0,1	10,5 ± 1,1	1,4 ± 0,2	71,2 ± 8,2	1,2 ± 0,1	7,8 ± 0,3

В группе добровольцев, привитых производственным штаммом вакцины против краснухи, наблюдалась одна местная реакция в виде боли в месте инъекции и одна системная — головная боль.

Среди привитых вакциной против краснухи у одного добровольца отмечалась боль в месте введения вакцины, у двух — системные реакции: слабовыраженная артралгия и увеличение затылочных лимфоузлов соответственно.

Изучение динамики гематологических и биохимических показателей крови, а также показателей общего анализа мочи не выявило каких-либо отклонений от нормальных величин.

Анализ неспецифических сывороточных иммуноглобулинов на 28-е сут после вакцинации значительных колебаний не выявил (табл. 2). Все показатели находились в пределах нормальных значений.

Результаты, полученные при изучении иммуногенных свойств препаратов, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика гуморального иммунитета на 28-е сут после введения препаратов

Препарат	Число добровольцев	Уровень сероконверсии		Фактор сероконверсии
		Абс.	%	
Производственный штамм	20	20	100	6,2
Вакцина	20	20	100	4,1

На 28-е сут после введения препаратов отмечалось повышение уровня специфических к вирусу краснухи антител в крови у всех вакцинированных добровольцев, т.е. имела место 100%-я сероконверсия.

Заключение

Результаты первого этапа клинических исследований вакцины против краснухи производства НПО «Микроген» свидетельствуют о низкой реактогенности, хорошей переносимости и безопасности изученных препаратов.

Нормализация показателей сывороточных неспецифических иммуноглобулинов А, М, G свидетельствует об отсутствии негативного влияния препаратов на иммунную систему добровольцев. Отсутствие алергизирующего влияния препаратов на организм добровольцев доказано изучением динамики сывороточного IgE, уровень которого находился в рамках нормальных величин.

Анализ результатов постановки серологической реакции ИФА с сыворотками добровольцев, взятых до вакцинации и на 28-е сут после введения препаратов, свидетельствует о выраженных иммуногенных свойствах изученных препаратов.

В свете вышеизложенного можно сделать вывод о безопасности и высоких иммуногенных свойствах новой отечественной вакцины против краснухи производства НПО «Микроген».

Результаты, полученные на первом этапе клинических исследований, позволяют продолжить клини-

ческие исследования на детском контингенте добровольцев. В рамках проводимого исследования планируется изучить реактогенность, безопасность и иммуногенность вакцины на детях двух возрастных групп: 12 мес и 6 лет. Данные возрастные группы детей выбраны в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Литература

1. Бектимиров Т.А. Мировой опыт иммунопрофилактики краснухи // Биопрепараты. 2005. № 1. С. 21—23.
2. Данные заболеваемости Роспотребнадзора. <http://www.rosпотребнадзор.ru/>
3. Лаврентьева И.Н., Семериков В.В., Жебрун А.Б. и др. Краснуха в России: изменчивость возбудителя в период вакцинопрофилактики инфекции // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008. № 3. С. 26—31.
4. Нисевич Л.Л., Бахмут Е.В., Талалаев А.Г. и др. Врожденная краснуха и ее роль в развитии внутриутробной патологии // Краснуха. Синдром врожденной краснухи: информ. сб. М.; СПб., 1997. С. 31—39.

5. Стратегический план Европейского региона ВОЗ 2005—2010 гг.
6. Селезнева Т.С., Зраргарьянц А.И., Яковлева И.В., Белевская А.А. Современная ситуация по заболеваемости краснухой на территории Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. № 5. С. 9—19.
7. Семериков В.В., Попов В.Ф., Седельникова Т.А. и др. Краснуха в России: выявление врожденной краснухи, стратегия и тактика вакцинации // Журн. микробиологии. 1998. № 1. С. 46—49.
8. Цыбалова Л.М., Тимофеева Е.В., Бузицкая Ж.В. и др. Эпидемиологический процесс при краснухе в условиях массовой иммунизации детей // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. № 5. 2009. С. 47—51.
9. Ясинский А.А., Михеева И.В., Лыткина И.Н., Жукова Г.А. Проблемы профилактики краснухи в России // Детские инфекции. 2004. № 2. С. 11—13.
10. Plotkin S.A., Farkuhar J.D., Katz M., Bauer F. // Am. J. Dis. Child. 1969. № 118. P. 409—439.
11. Robertson S. et al. // Pan-American J. Public Health. 2003. № 14 (5). P. 306—315.
12. Horstmann D.M. Rubella: the challenge of its control // Rev. Infect. Dis. 1971. № 123. P. 640—654.

Поступила в редакцию 07.10.2010 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

Сведения об авторах

А.Н. Миронов — начальник Управления регистрации и медицинских исследований ФГУП «НПО „Микроген“» МЗ РФ (г. Москва).

А.А. Цаан — главный специалист отдела клинических исследований ФГУП «НПО „Микроген“» МЗ РФ (г. Москва).

Д.С. Бушменков — начальник отдела доклинических исследований ФГУП «НПО „Микроген“» МЗ РФ (г. Москва).

А.А. Романова — начальник отдела фармаконадзора ФГУП «НПО „Микроген“» МЗ РФ (г. Москва).

Е.С. Сидоренко — директор Московского предприятия по производству бактериальных препаратов ФГУП «НПО „Микроген“» МЗ РФ (г. Москва).

И.В. Фельдблюм — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера (г. Пермь).

Для корреспонденции

Цаан Андрей Александрович, тел.: 8 (495) 790-77-73, 8-905-704-12-81, факс 8 (495) 783-88-04; e-mail: a.a.tsaan@microgen.ru