

# РОЛЬ ПОЛИОКСИДОНИЯ

## КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРА И ИММУНОАДЪЮВАНТА ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ГРИППА

**Во всем мире среди вирусных инфекций к числу самых распространенных и социально-значимых относят грипп и ОРВИ, которые составляют 90% от числа всех инфекций. Ежегодно гриппом заболевают до 20% населения, из них более половины составляют дети раннего возраста. Почти ежегодно грипп вызывает эпидемии с большим числом осложнений и высокой смертностью среди больных групп риска. К гриппу восприимчивы люди всех возрастов, от младенца до глубокого старика, жертвами гриппа становятся дети раннего возраста, беременные и кормящие матери, пожилые группы населения, страдающие хроническими болезнями, т. е. самые уязвимые слои населения, или т. н. группы риска.**

*Ключевые слова: вирусные инфекции, грипп, пандемия, группы риска, вакцинация, иммуномодуляторы*

**В**ирус гриппа характеризуется исключительной способностью к изменчивости поверхностных гликопротеидов (гемагглютинина — Н и нейраминидазы — N) и их относительно низкой иммуногенностью. Кроме того, вирусы гриппа А способны заражать и циркулировать в организме не только человека, но и животных. При этом создается возможность к созданию новых подтипов вируса гриппа А.

Различные негативные факторы внешней среды, в т. ч. точечные мутационные процессы, могут приводить к частичной антигенной изменчивости поверхностных гликопротеидов вируса, называемой антигенным дрейфом, что является причиной развития эпидемии, а крупная или полная замена одного подтипа Н (реже N) на другой, называемая шифтом, приводит к развитию пандемии гриппа. Например, смена в 1957 г. преобладающего подтипа вируса А с H1N1 на H2N2 вызвала тяжелую пандемию гриппа, средняя летальность при которой была превышена только в США на 70 тыс. случаев. Антигенный шифт также стал причиной развития пандемии гриппа в 1968 и 1977 гг. Пандемия гриппа обычно случается каждые 30–40 лет. Последняя пандемия гриппа, вызванная вирусом А/H1N1/ Калифорния, была отмечена в 2009 г. В XX в. за три пандемии гриппа погибло свыше 50 млн человек.

В настоящее время основными положениями генеральной стратегии и заключений экспертов ВОЗ по гриппу является ежегодная вакцинация против гриппа, которая позволяет снизить заболеваемость, особенно тяжелыми формами гриппа, предупредить развитие осложнений и ограничить циркуляцию вируса в человеческой популяции.

Проведение вакцинации против гриппа в первую очередь необходимо среди групп с высоким риском заболевания гриппом, развития осложнений и летального исхода.

К группам риска относятся: дети раннего, дошкольного и школьного возраста, медицинские работники, возраст старше 60 лет, воинский контингент: работники транспорта, лица, страдающие хроническими соматическими заболеваниями, ЧДБ и др. Эффективность вакцинации против гриппа, а она достигает 70–90%, доказана многолетним мировым опытом.

После вакцинации в организме синтезируются специфические защитные АТ против антигенов вируса гриппа. АТ к Н гриппа обеспечивают основной иммунитет против вируса, в то время как АТ к N препятствуют распространению вируса в организме и ослабляют инфекционный процесс.

В создании гриппозных вакцин можно выделить три основных этапа:

■ 1-й этап – создание цельновирионных вакцин, они представлены живой противогриппозной вакциной, содержащей ослабленный вирус гриппа из аллантоисной жидкости или инактивированной цельновирионной вакциной, содержащей цельные вирусы гриппа, прошедшие инактивацию и очистку. Вакцины первого поколения обладают высокой реактогенностью, лимитирующей их использование, в первую очередь у детей;

■ 2-й этап – создание сплит-вакцин, представляющих частицы разрушенного вируса, поверхностные и внутренние белки. Вакцины 2 поколения содержат по 15 мкг Н каждого типа гриппа (А, В) актуальных штаммов, обладают высокой иммуногенностью;

■ 3-й этап – создание субъединичных вакцин, содержащих высокоочищенные поверхностные Н и N. Эти вакцины обладают высокой иммуногенностью и хорошей переносимостью.

Актуальные штаммы вирусов гриппа каждый год определяет ВОЗ, на рекомендациях которого основано создание вакцин, содержащих актуальные именно в этом году антигены вируса. В практическом здравоохранении России для вакцинации против гриппа в основном используются субъединичные вакцины (в частности, Гриппол®) и сплит-вакцины. Субъединичные вакцины в сравнении со сплит-вакцинами при сопоставимой иммуногенности обладают более низкой реактогенностью.

Учитывая, что вирус гриппа характеризуется высокой изменчивостью и низкой иммуногенностью, проводятся постоянные исследования по разработке новых высокоэффективных противогриппозных вакцин. Основными направлениями в разработке гриппозных вакцин являются: поиск новых и усовершенствование существующих технологий производства вакцин; уменьшение реактогенности и увели-

чение профиля безопасности для расширения круга вакцинируемых; снижение содержания вирусного антигена в вакцинирующей дозе (antigen-sparing strategy); повышение иммуногенности.

Перспективным решением повышения иммуногенности является введение в состав вакцины иммуoadъюванта. Адъювант обеспечивает более выраженный иммунный ответ, чем сам антиген, что создает: повышение иммуногенности слабых антигенов; увеличение скорости развития и длительности иммунного ответа; модулирование avidности, специфичности, распределения подклассов антител; стимуляцию клеточно-опосредованного иммунитета; индукцию мукозального иммунитета; усиление иммунного ответа у иммунологически незрелых или пожилых лиц; возможность снижения дозы антигена в вакцине и др. При создании адъювантных вакцин необходимо, чтобы они отвечали следующим требованиям: адъювант не должен вызывать поликлональную стимуляцию, приводящую к перегрузке иммунной системы, усиливать реактогенность (местные и общие воспалительные реакции с формированием болезненных абсцессов, язвенных поражений), тератогенность и индукцию аутоиммунных процессов и др.

Всем этим требованиям наиболее полно соответствует иммуoadъювант Полиоксидоний — первый оригинальный отечественный препарат нового класса синтетических гетероцепных алифатических полиаминов. Полиоксидоний хорошо известен в клинической иммунологии как классический иммуномодулятор и как основа для создания новых лекарственных форм, в частности Лонгидазы.

В вакцинологии Полиоксидоний используется как адъювант, обеспечивающий презентацию антигенов, сходную с презентацией в составе вирионы, возможность снижения дозы антигенов без ущерба для иммуногенности вакцины, высокую эффективность и выраженность иммунного ответа у всех групп населения, повышение общей резистентности организма к респираторным инфекциям.

Под руководством профессора Некрасова было осуществлено включение Полиоксидония в качестве иммуoadъюванта в состав противогриппозной вакцины, что привело к созданию нового поколения вакцин, не имеющих аналогов в мире, отличающихся высокой иммуногенностью и самым высоким профилем безопасности, позволяющих использовать ее как у младенцев (с 6 мес.), так и у иммунокомпрометированных контингентов населения.

Иммуoadъювантная вакцина Гриппол® содержит высокоочищенные поверхностные гликопротеины — гемагглютинин (Н) и нейраминидазу (N), связанные с Полиоксидонием, и содержит по 5 мкг гемагглютинина каждого штамма (H1N1 – 5 мкг, H3N2 – 5 мкг, В – 5 мкг), что обеспечивает высокую специфическую защиту от гриппа и способствует снижению частоты ОРВИ и других инфекций (за счет иммуномодулирующих свойств Полиоксидония). Следует заметить, что Гриппол – единственная вакцина, в инструкции которой специально указано, что вакцинация особо показана лицам с хроническими соматическими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями, лицам с аллергическими заболеваниями (рис. 1).

Сниженная доза вирусных антигенов в Грипполе (в отличие от других гриппозных вакцин) обеспечивает высокий профиль безопасности и хорошую переносимость. Вакцина Гриппол Плюс® – **первая российская вакцина, не содержащая консерванта!**

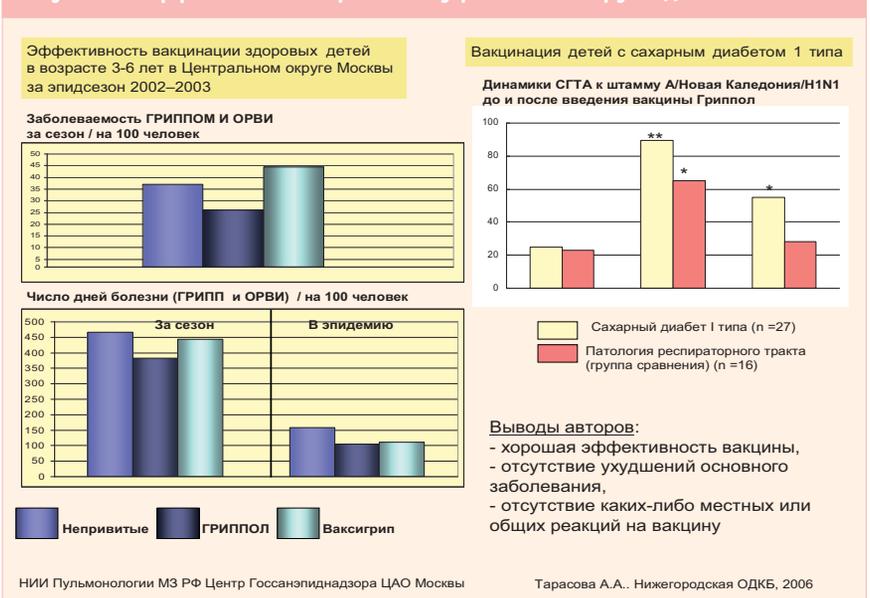
Все современные противогриппозные вакцины разрабатываются с учетом рекомендаций ВОЗ (табл. 1).

В России в настоящее время зарегистрированы и производятся четыре вида вакцин группы Гриппол:

Таблица 1. Современные гриппозные вакцины

Реализуемая стратегия ВОЗ	Вакцина	Путь реализации
Повышение иммуногенности, в первую очередь для групп риска (пожилых)	<b>Гриппол (4 вакцины)</b> Флюад («Новартис») Инвивак («Солвей») Инфлексал («Берна»)	<b>Адъювант Полиоксидоний</b> Адъювант MF59 Виросомы Виросомы
Снижение дозы антигена	<b>Гриппол (3 вакцины) – 5 мкг</b> Интанза («Санофи») – 9 мкг	<b>Адъювант Полиоксидоний</b> Внутрикожный путь введения
Новый субстрат для выращивания вируса	<b>Гриппол Нео («Петровакс»)</b> Инфлювак ТС («Солвей») Оптафлю («Новартис»)	Культура МДСК Культура МДСК Культура МДСК
Альтернативный путь введения	Интенза («Санофи») Флюмист («МедИммун»)	Внутрикожный Интраназальный

Рисунок 1. Эффективность Гриппола у различных групп детей



- Гриппол® , производство «Микроген», Россия;
- Гриппол Плюс® , производство ФК «Петровакс», Россия;
- Гриппол Нео® , производство ФК «Петровакс», Россия;
- МоноГриппол Нео® – моновакцина против вируса гриппа А/Н1N1 swi («свиного гриппа»), производство ФК «Петровакс», Россия.

Новые отечественные вакцины производства ООО ФК «Петровакс» соответствуют всем требованиям ВОЗ.

Вакцина Гриппол Плюс® выпускается в удобной форме, соответствующей зарубежным аналогам (предварительно заполненные индивидуальные шприц-дозы). Производство вакцины Гриппол Плюс® осуществляется в соответствии с мировыми стандартами GMP, а отсутствие консерванта в вакцине дополнительно обеспечивает безопасность и препятствует развитию поствакцинальных реакций. ВОЗ вообще рекомендует отказаться от включения консерванта в составе вакцин, по крайней мере для одноразовых форм выпуска для детей.

В соответствии с этим в приказе Министерства здравоохранения и социального развития России от 9 апреля 2009 г. №166 также рекомендовано: «Для проведения иммунизации против гриппа детей, посещающих дошкольные учреждения, учащихся 1–11 классов рекомендуется использовать вакцины, не содержащие консервант (тиомерсал)».

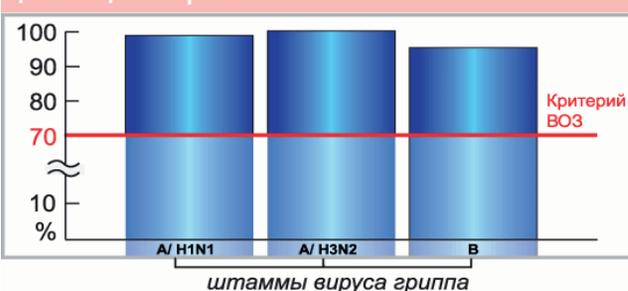
**■ Применение не содержащей консервант вакцины Гриппол Плюс® создает эффективную защиту населения от гриппа в эпидемический период**

У 95–100% вакцинируемых вакцина Гриппол Плюс® обеспечивает эффективную защиту ко всем трем антигенам актуальных штаммов вируса (рис. 2).

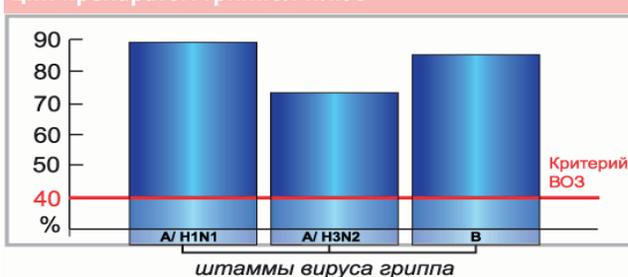
Более чем у 70% людей после вакцинации вакциной **Гриппол Плюс®** отмечено четырехкратное увеличение титра антител (рис. 3).

Исследования показали, что вакцинация Грипполом Плюс эффективно защищает население от заболеваемости гриппом (табл. 2).

**Рисунок 2. Процент сероконверсий после вакцинации вакциной Гриппол Плюс**



**Рисунок 3. Уровень сероконверсий после вакцинации препаратом Гриппол Плюс®**



Одной из важных стратегий ВОЗ при создании новых вакцин против гриппа является создание альтернативных куриным эмбрионам субстратов для выращивания вируса гриппа.

Создание новых субстратов для выращивания вирусов гриппа позволяет существенно расширить контингент лиц для вакцинации, в т. ч. пациентов с аллергией к куриному белку.

В клинической практике давно используются т. н. «тканевые» вакцины, разрешенные для вакцинопрофилактики (табл. 3).

Гриппол Нео® – первая в мире субъединичная адьювантная вакцина с клеточной технологией получения антигенов, имеющая уникальные особенности. Гриппол Нео® не содержит овальбумина, консерванта и антибиотиков. Это **первая российская вакцина против гриппа, безопасная для лиц с аллергией на белок куриного яйца.**

**Таблица 2. Оценка влияния вакцинации Грипполом плюс на заболеваемость гриппом в Свердловской области в эпидемический сезон 2010–2011гг.**

Контингент	Охват прививками, n (% контингента)	Заболеваемость гриппом и ОРВИ на 10 тыс. контингента		Коэффициент ЭФ	Индекс ЭФ
		Привитые	Непривитые		
Дети, посещающие детские дошкольные учреждения	120 630 (85,7%)	1 159 ± 9,2	9 631 ± 13,3	88,0%	8,3
Школьники	315 646 (88,3%)	1 413 ± 6,2	9 532 ± 10,3	85,2%	6,7
Медработники	72 520 (91%)	683 ± 9,4	7 994 ± 47,3	91,5%	11,7
Работники образовательных учреждений	104 235 (94,2%)	501 ± 6,8	8 060 ± 49,4	93,8%	16,1
Лица старше 60 лет	343 521 (91%)	1 300 ± 5,7	3 484 ± 7,8	62,7%	2,7

ЭФ – эпидемиологическая эффективность

При клинических исследованиях была установлена высокая безопасность вакцины Гриппол Нео® и хорошая ее переносимость.

Гриппол Нео® обладает выраженной иммуногенностью. Защитные титры антител против вирусов гриппа формируются у 86–99% привитых лиц. 78–91% лиц, привитых вакциной Гриппол Нео®, отмечают четырехкратный прирост титров антител после вакцинации. После вакцинации Грипполом Нео титр антител увеличивается в 10–20 раз.

Специфическая профилактика против гриппа вакциной Гриппол Нео® проводится с 18 лет, в т. ч. лицам с бронхиальной астмой, с другими аллергическими заболеваниями, лицам с аллергией на белок куриного яйца.

Против пандемического штамма А/Н1N1 swi проводится вакцинация пандемическими вакцинами. В России разработаны и внедрены в практическое здравоохранение несколько отечественных вакцин против гриппа А/Н1N1.

- МоноГриппол Нео®, производство ООО ФК «Петровакс»,
- МоноГриппол Плюс® (ФК «Петровакс»),
- МоноГриппол®, производство ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов» ФМБА России,
- Пандефлю®, производство ФГУП «НПО «Микроген».

**МоноГриппол Нео®** производства ООО ФК «Петровакс», Россия — моновалентная инактивированная субъединичная адьювантная противогриппозная вакцина.

В отличие от МоноГриппол Плюс®, МоноГриппол Нео® представляет собой протективные антигены (Н и N), полученные из очищенного вируса гриппа А/Н1N1, выращенного в перевиваемой клеточной линии почки млекопитающего Madin-Darby canine kidney (MDSC), связанные с водорастворимым высокомолекулярным иммуоадьювантом Полиоксидонием.

Благодаря наличию в вакцине МоноГриппол Нео® иммуоадьюванта Полиоксидония содержание Н пандемического штамма А/Н1N1 снижено до 5 мкг. Включение в

состав вакцины иммуоадьюванта Полиоксидония, обладающего широким спектром иммуофармакологического действия, обеспечивает повышение иммуногенности и стабильности антигенов, позволяет повысить иммунологическую память, существенно снизить прививочную дозу антигена, повысить резистентность организма к респираторным инфекциям.

**■ Вакцину против пандемического гриппа А/Н1N1 – МоноГриппол Нео® – можно вводить детям с 3 лет, а также подросткам и взрослым без ограничения возраста**

Специфическую вакцинопрофилактику против пандемического гриппа препаратом МоноГриппол Нео® проводят у детей с 3 лет, подростков и взрослых без ограничения возраста.

Вакцинация вакциной МоноГриппол Нео® особенно показана:

- лицам с высоким риском возникновения осложнений в случае заболевания гриппом (дети, часто болеющие ОРЗ, пациенты с рецидивирующими хроническими соматическими заболеваниями: болезнями ЦНС, сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем, в т. ч. бронхиальной астмой, хроническими заболеваниями почек, сахарным диабетом, болезнями обмена веществ, аутоиммунными заболеваниями, аллергическими заболеваниями, в т. ч. с аллергией на белок куриного яйца, врожденным или приобретенным иммунодефицитом, ВИЧ-инфицированным), лицам пожилого возраста;
- лицам, по роду профессии имеющим высокий риск заболевания гриппом или заражения других лиц (медицинские работники, работники образовательных учреждений, сферы социального обслуживания, транспорта, торговли, полиции, военнослужащим и др.). Вакцину вводят в дозе 0,5 мл внутримышечно или глубоко подкожно в верхнюю треть наружной

**Таблица 3. Некоторые «тканевые» вакцины, разрешенные для вакцинопрофилактики**

Вакцина	Производитель	Характеристика
<b>Вакцины, содержащие вирусы, выращенные на первичной культуре клеток</b>		
Полиомиелитная живая	Институт полиомиелита им. Чумакова (Россия)	Вирус культивируется на первичной культуре почки зеленой мартышки
Рудивакс	«Авентис Пастер» (Франция)	Вирус культивируется на диплоидных клетках человека
Приорикс	«ГлаксосмитКляйн»	Вирусы краснухи выращиваются в диплоидных клетках человека
Паротитная живая	ФГУП «Московское предприятие по производству бактериальных препаратов» Минздрава России	Вирус выращен на первичной культуре клеток японских перепелов
Хаврикс	«ГлаксосмитКляйн»	Вирус выращен на диплоидных клетках человека MRS5
Аваксим	«Авентис Пастер»	
<b>Вакцины, содержащие вирусы (или их фрагменты), выращенные на перевиваемой культуре клеток</b>		
Верораб (против бешенства)	«Авентис Пастер» (Франция)	Вирус выращен на перевиваемой культуре клеток линии VERO
Витагерпавак (против герпетических инфекций)	«Витафарма», Россия	Вирус выращен на стандартизованной линии клеток VERO B
Оптафлю (против гриппа)	«Новартис»	Вирус выращивается в культуре клеток MDCK

поверхности плеча (в область дельтовидной мышцы), детям от 7 лет, подросткам и взрослым однократно. Детям от 3 до 6 лет — двукратно с интервалом не менее 21 день.

МоноГриппол Нео®, как и МоноГриппол®, обладает выраженной иммуногенной активностью в отношении вирусов гриппа А/Н1N1/Калифорния/07/2009.

**■ Среди отечественных вакцин для профилактики эпидемических сезонных вспышек гриппа как у беременных, так и кормящих матерей в послеродовом периоде наиболее эффективными и безопасными являются Гриппол Плюс® и Гриппол Нео®**

Опыт применения гриппозных инактивированных вакцин показывает, что вакцинация не оказывает тератогенного или токсического действия на плод. Решение о вакцинации беременных должно приниматься врачом индивидуально с учетом риска заражения гриппом и возможных осложнений гриппозной инфекции.

Необходимость проведения вакцинации против гриппа в семьях, где имеются грудные дети, объясняется следующими причинами:

- в ответ на прививку у кормящей матери вырабатываются специфические противогриппозные антитела, проникающие в грудное молоко и передающиеся ребенку, обеспечивая ему дополнительную специфическую защиту против вируса гриппа актуального штамма;
- в настоящее время не существует вакцин против гриппа, рекомендованных детям до 6 мес., поскольку у грудного младенца невозможно создать адекватный специфический иммунный ответ против вируса гриппа и обеспечить эффективную профилактику против этой инфекции;

■ дети раннего возраста, в первую очередь первого года жизни, особенно высокочувствительны к гриппу и другим негриппозным вирусным инфекциям. Они относятся к группе риска не только по заражению гриппом, но и развитию более тяжелых форм болезни с серьезным прогнозом. Заражение гриппом младенцев, как правило, происходит при контакте с больным членом семьи.

В связи с этим все члены семьи, которые близко контактируют с ребенком, должны быть привиты против гриппа, только в этом случае они не заболеют гриппом сами и не заражат ребенка.

Среди отечественных вакцин для профилактики эпидемических сезонных вспышек гриппа как у беременных, так и кормящих матерей в послеродовом периоде наиболее эффективными и безопасными являются Гриппол Плюс® и Гриппол Нео®.

С целью профилактики гриппа у беременных и кормящих, вызванного пандемическим штаммом А/Н1N1, рекомендованы отечественные вакцины: МоноГриппол Нео® и МоноГриппол Плюс®.

В целях минимизации последствий заболевания гриппом среди беременных необходимо:

- обеспечить медицинское наблюдение за беременными, проведение разъяснительной работы о средствах индивидуальной защиты от гриппа и необходимости вызова врача на дом при появлении признаков заболевания;
- предусмотреть организацию специализированных отделений в стационарах для беременных с гриппом и ОРВИ с привлечением квалифицированных специалистов;
- при выявлении признаков респираторного заболевания у беременных организовать постоянное медицинское сопровождение (патронаж) и при необходимости немедленную госпитализацию в специализированные отделения.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гендон Ю.З. Массовая вакцинация детей снижает заболеваемость гриппом непривитого населения. Новости вакцинопрофилактики // Вакцинация. Информационный бюллетень. 2007. №2-3 (50). С. 3-7.
2. Долин Р. Грипп. Внутренние болезни. По Тинсли Р. Харрисону / под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. В 2 т; пер. с англ. М.: Практика, 2002.
3. Львов Д., Колобухина Л., Малышев Н. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1: клиника, диагностика, лечение // Мед. газета. №81. 28.10.2009. С. 10-11.
4. Михайленко А.А. и соавт. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония // Иммунология. 2005. №4.
5. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Стратегия совершенствования и методы гриппозных вакцин // Русский медицинский журнал. Т. 16. 2008. №22 (332). С. 1507-1509.
6. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Современная вакцина от гриппа в национальном календаре профилактических прививок для детей // Педиатрическая фармакология. Т. 6. 2009. №4. С. 10-14.
7. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
8. Онищенко Г.Г. Новости вакцинопрофилактики // Вакцинация. Информационный бюллетень. 2006. №3 (45). С. 2.
9. Онищенко Г.Г. Вакцинация – основной метод борьбы с гриппом // Медицина для всех. 1999. №3 (14).
10. Сафонова О.А., Пичугин А.В., Кожемякина Е.Ш., Малышев Н.А., Атауллаханов Р.И. Иммуноterapia острой респираторной инфекции и ее осложнений // Иммунология. 2009. №1. С. 30-50.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Механизм действия и клиническое применение иммуномодуляторов // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2003. №8. С. 43-49.
12. Чешик С.Г. Грипп // Детские инфекции. Т. 4. 2005. №4. С. 56-63.