

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017  
УДК 615.371:578.833.26].036.8

*Ворович М.Ф.<sup>1</sup>, Майкова Г.Б.<sup>1</sup>, Чернохаева Л.Л.<sup>1</sup>, Романенко В.В.<sup>2</sup>, Анкудинова А.В.<sup>2</sup>, Халчаев Ю.Х.<sup>1</sup>,  
Карганова Г.Г.<sup>1</sup>, Ишмухаметов А.А.<sup>1</sup>, Дроздов С.Г.<sup>1</sup>*

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНЫ «КЛЕЩ-Э-ВАК»: «ВЗРОСЛАЯ» ФОРМА

<sup>1</sup>ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», 108819, г. Москва;

<sup>2</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», 620078, г. Екатеринбург

В настоящее время в Российской Федерации ежегодно регистрируется около 3000 случаев клещевого вирусного энцефалита (КВЭ). Основным средством борьбы с заболеваемостью КВЭ является профилактическая иммунизация. Для сравнительного исследования реактогенности и иммуногенности новой вакцины «Клещ-Э-Вак» добровольцев в возрасте от 16 лет двукратно иммунизировали вакцинами «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир», полученными на основе штаммов дальневосточного подтипа вируса КЭ, по стандартной и экстренной схемам. Проводили клиническое рандомизированное сравнительное слепое контролируемое исследование. У реципиентов регистрировали частоту возникновения, интенсивность, время появления и длительность местных и общих реакций. Для оценки иммунологической эффективности вакцинации определяли титры противовирусных антител методом иммуноферментного анализа. По результатам клинического исследования выраженность местных и общих реакций у исходно серонегативных реципиентов была слабой или умеренной. Симптомы обычно проявлялись в течение 1–2 сут после инъекции, сохранялись не более 4 сут и проходили самостоятельно. Не было выявлено статистически достоверных различий в реактогенности вакцин после первой и второй инъекции, а также зависимости реактогенности от пола реципиентов. После первой иммунизации уровень серопротекции составлял не менее 43%, средний геометрический титр антител (СГТА) – не менее 1:200, после второй инъекции уровень серопротекции достигал 90 – 100%, СГТА – не менее 1:500. Данные о реактогенности и иммуногенности у исходно серопозитивных реципиентов значительно не отличались от данных у исходно серонегативных реципиентов. Полученные данные свидетельствуют о слабой реактогенности вакцин «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир». Двукратная вакцинация с интервалом 14 или 30 дней приводит к формированию выраженного иммунного ответа, при этом различия в уровне серопротекции и титрах противовирусных антител при стандартной и экстренной схемах вакцинации статистически недостоверны. Корреляции между развитием у реципиентов местных и общих симптомов и иммунологической эффективностью вакцин выявлено не было.

Ключевые слова: вакцина «Клещ-Э-Вак»; вакцина против клещевого энцефалита; вирус клещевого энцефалита; реактогенность; иммуногенность; схема иммунизации.

*Для цитирования:* Ворович М.Ф., Майкова Г.Б., Чернохаева Л.Л., Романенко В.В., Анкудинова А.В., Халчаев Ю.Х., Карганова Г.Г., Ишмухаметов А.А., Дроздов С.Г. Иммунологическая эффективность и безопасность вакцины «Клещ-Э-Вак»: «взрослая» форма. *Вопросы вирусологии.* 2017; 62 (2): 73-80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-2-73-80>

*Vorovitch M.F.<sup>1</sup>, Maikova G.B.<sup>1</sup>, Chernokhaeva L.L.<sup>1</sup>, Romanenko V.V.<sup>2</sup>, Ankudinova A.V.<sup>2</sup>, Khapchaev Yu.Kh.<sup>1</sup>, Karganova G.G.<sup>1</sup>, Ishmukhametov A.A.<sup>1</sup>, Drozdov S.G.<sup>1</sup>*

### IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF THE ADULT TBE VACCINE «TICK-E-VAC»

<sup>1</sup>Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, 142782, Russian Federation;

<sup>2</sup>Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation

About 3,000 cases of TBE are registered annually in the Russian Federation. Vaccination is the main way to prevent the tick-borne encephalitis disease. Comparative study of the reactogenicity and immunogenicity of a new vaccine «Tick-E-Vac» was held. Volunteers aged from 16 years old were twice immunized with the vaccines «Tick-E-Vac» or «Encevir» derived from strains of Far East subtype of TBE virus, according to standard and emergency schemes. The clinical study was randomized, comparative, blind, and controlled. The frequency, intensity, time of occurrence, and duration of local and general reactions had been recorded. The titers of antiviral antibodies in ELISA had been determined to assess the immunological efficacy of vaccination.

According to the results of the clinical study, the severity of local and general reactions in initial seronegative recipients was weak or moderate. The symptoms were usually manifested within 1-2 days after injection and persisted for not more than 4 days, after which time the symptoms disappeared. There was no statistically significant difference in the reactogenicity of the vaccines after the first and after the second injection. The reactogenicity also did not depend on the gender of recipients. After the first immunization, the level of seroprotection was not less than 43%; the average geometric titer of antibodies (GTA), not less than 1:200. After the second injection, the level of seroprotection reached 90-100%; GTA, not less than 1:500. The data on the reactogenicity and immunogenicity to the original seropositive recipients is not significantly different from the data for the initial seronegative recipients. The data indicate weak reactogenicity of the vaccines «Tick-E-Vac» and «Encevir». Double vaccination with an interval of 14 or 30 days leads to the formation of expressed immune response. Thus, differences in the level of

*Для корреспонденции:* Ворович Михаил Фридрихович, канд. биол. наук, зам. директора по науке и технологии ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», 108819, г. Москва. E-mail: vorovich\_mf@chumakovs.ru

**seroprotection and in antiviral titers in the cases of the standard and emergency vaccination schedules are not statistically significant. The correlation between the development in recipients of local and general symptoms and the immunological efficacy of the vaccines has not been identified.**

**Key words:** «Tick-E-Vac» vaccine; TBE vaccine; TBEV; reactogenicity; immunogenicity; immunization schedule.

**For citation:** Vorovitch M.F., Maikova G.B., Chernokhaeva L.L., Romanenko V.V., Ankudinova A.V., Khapchayev Yu.Kh., Karganova G.G., Ishmukhametov A.A., Drozdov S.G. Immunogenicity and safety of the adult the vaccine «tick-e-vac». *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2017; 62(2): 73-80. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-2-73-80>

**For correspondence:** Mikhael F. Vorovitch, Ph.D., Deputy Director of Science and Technology of the Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, 142782, Russian Federation. E-mail: vorovich\_mf@chumakovs.ru

**Information about authors:**

Vorovitch M.F.; <http://orcid.org/0000-0002-7367-6357>

Maikova G. B.; <http://orcid.org/0000-0002-7673-0339>

Chernokhaeva L.L.; <http://orcid.org/0000-0002-6888-6691>

Karganova G. G.; <http://orcid.org/0000-0002-8901-6206>

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 29 September 2016

Accepted 11 October 2016

## Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) (в соответствии с МКБ-10 клещевой вирусный энцефалит (КВЭ)) широко распространен в Северной Евразии. В Российской Федерации на территориях, эндемичных по КВЭ, проживает более 61 млн человек [1], и в настоящее время ежегодно регистрируется около 3000 случаев заболевания. Возбудителем заболевания является вирус КЭ, входящий в группу переносимых клещами флавивирусов млекопитающих. Филогенетически вирус КЭ подразделяют на 3 подтипа [2]: дальневосточный, европейский и сибирский.

Основным средством борьбы с заболеваемостью КВЭ является профилактическая вакцинация. В последние 2 десятилетия в связи с существенным увеличением количества вакцинируемых, изменением и расширением контингента лиц, прививаемых против КВЭ (дети в возрасте от 1 года, лица старшего возраста) значительное внимание уделяется реактогенности вакцин против КЭ [3–5]. При разработке новых вакцин против КЭ основной задачей исследователей является снижение реактогенности препаратов при сохранении высокой иммунологической эффективности.

Наиболее массово используемой в РФ является универсальная лиофилизированная «московская» вакцина КЭ, которая производится ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» на основе штамма Софьин и предназначена для вакцинации лиц от 3 лет [6]. В 2009 г. в ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» была разработана новая жидкая сорбированная вакцина «Клещ-Э-Вак». Препарат предназначен для вакцинации детей в возрасте от 1 года до 16 лет в дозе 0,25 мл и лиц от 16 лет в дозе 0,5 мл. Клиническое исследование нового препарата было проведено в 2010–2011 гг. на территории Свердловской области [7, 8]. В качестве препарата сравнения для «взрослой» формы вакцины «Клещ-Э-Вак» была выбрана вакцина «ЭнцеВир» на основе штамма 205 дальневосточного подтипа вируса КЭ.

Основной целью исследования являлось изучение реактогенности и иммуногенности вакцин, полученных на основе штаммов дальневосточного подтипа вируса КЭ, при введении лицам старше 16 лет по стандартной и экстренной схемам.

## Материал и методы

**Вакцины.** Для вакцинации использовали вакцину «Клещ-Э-Вак» (доза 0,5 мл, серия № 3.2009ж), представ-

ляющую собой очищенную концентрированную суспензию инактивированного формалином вируса КЭ, сорбированного на алюминии гидроксиде. Действующим началом вакцины является специфический антиген штамма Софьин вируса КЭ (GenBank KC806252) [9]. Содержание белка Е в дозе вакцины составляет 0,90±0,15 мкг. В качестве препарата сравнения использовали коммерческую вакцину «ЭнцеВир», полученную на основе штамма 205 (доза 0,5 мл, серия № 500809, производство НПО «Микроген», Томск).

**Вакцинация.** Изучение иммуногенности и реактогенности вакцин «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир» проводили в условиях клинического исследования при иммунизации добровольцев старше 16 лет на базе исследовательского центра МУ «Центральная городская больница № 7» Екатеринбург. Протокол исследования, форма информированного согласия и другие документы, требующие предварительного рассмотрения, были одобрены Комитетом по этике при Минздрава РФ и локальным этическим комитетом МУ «Центральная городская больница № 7». Было проведено рандомизированное сравнительное слепое контролируемое исследование в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (редакция 1996 г.), качественной клинической практики и Федерального законом № 86 «О лекарственных средствах».

Вакцинация являлась добровольной. Для иммунизации были отобраны здоровые лица обоего пола старше 16 лет, не болевшие КВЭ, не прививавшиеся ранее против данной инфекции, не имевшие противопоказаний, предусмотренных инструкциями по применению вакцин, и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Участники на момент исследования не проходили системную терапию, в том числе не применяли средства гормональной контрацепции.

Вакцины вводили внутримышечно в область дельтовидной мышцы плеча двукратно с интервалом между прививками 30 дней (стандартная схема) или 14 дней (экстренная схема).

**Реактогенность.** За всеми привитыми было установлено медицинское наблюдение в течение 7 сут после каждой инъекции. Учитывали и регистрировали местные реакции – зуд, жжение, болезненность, покраснение, отек, гиперемия в месте введения; общие реакции – подъем температуры (измерение 2 раза в сутки), нарушение сна, ощущение физического дискомфорта.

Таблица 1

**Демографические и антропологические характеристики участников клинического исследования вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины сравнения «ЭнцеВир»**

Характеристика	Параметр или категория	Стандартная схема		Экстренная схема	
		"Клещ-Э-Вак"	"ЭнцеВир"	"Клещ-Э-Вак"	"ЭнцеВир"
Количество участников	Общее число – 83	23	19	20	21
Пол	Ж/М	18/5	16/3	9/11	5/16
Возраст, годы	Интервал	17–52	17–59	18–59	18–60
	Среднее	24,8±2,3	26,2±3,1	37,5±3,2	38,8±3,5
Рост, см	Интервал	155–182	161–181	155–190	152–186
	Среднее	167,0±1,4	167,7±1,4	172,1±2,3	172,9±1,5
Масса тела, кг	Интервал	46–93	52–90	48–100	47–95
	Среднее	62,8±2,3	63,4±2,7	73,2±3,7	75,6±2,5

Для определения интенсивности объективных и субъективных симптомов применяли систему балльных оценок: отсутствие симптома – 0 баллов, легкий симптом – 1 балл, умеренный симптом – 2 балла, тяжелый симптом – 3 балла. Течение поствакцинального периода оценивали как гладкое или осложненное. При гладком течении общие и местные поствакцинальные реакции разделяли на следующие категории: слабые (1 балл) – общие и местные реакции, повышение температуры тела до 37°C; средней силы (2 балла) – общие и местные реакции, повышение температуры тела 37–37,5°C; сильные (3 балла) – общие и местные реакции, повышение температуры тела 37,6°C и более. Процесс считали бессимптомным, если у реципиента не регистрировались местные и общие реакции и не отмечалось повышение температуры тела.

Также фиксировали развитие у реципиента нежелательных явлений, определяемых как новое неблагоприятное для пациента состояние или усугубление имевшегося у него состояния/заболевания, развившееся после первой прививки или в период до 30 дней после второй прививки. Оценивали выраженность нежелательных явлений: слабые – недомогание, не ограничивающее обычную повседневную активность; умеренные – недомогание, ограничивающее или влияющее на обычную повседневную активность; тяжелые – невозможность выполнять повседневную деятельность; очень тяжелые – значительное нарушение возможностей пациента, несмотря на симптоматическую терапию.

**Сыворотки.** Забор венозной крови для получения сыворотки осуществляли в 0-й день – до начала вакцинации; через 14 или 30 дней после первой вакцинации; через 14 дней и через 30 дней после второй вакцинации. До постановки иммуноферментного анализа (ИФА) полученные сыворотки хранили при температуре от 2 до 8°C не более 5 сут.

**Иммуногенность.** Титры антител в сыворотках реципиентов определяли методом ИФА с использованием набора реагентов «ВектоВКЭ-IgG» D-1156 (ЗАО «ВекторБест», Новосибирск) в соответствии с инструкцией по применению.

**Статистическая обработка.** Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики с помощью программы Excel и пакета программ Origin 8. Достоверность различий между показателями определяли с использованием критерия Манна-Уитни (КМ-У) и точного критерия Фишера (ТКФ) при уровне значимости не более 0,05.

## Результаты

### 1. Демографические и антропометрические данные участников клинического исследования

По результатам первичного скрининга были отображены 128 человек, не прививавшихся ранее против данной инфекции и не имевших в анамнезе КВЭ. Исследование проходило в 2 этапа: 1-й этап – вакцинация 61 человека по стандартной схеме, 2-й этап – вакцинация 67 человек по экстренной схеме. На каждом этапе методом случайных чисел участники эксперимента были разделены на

2 группы. Реципиенты в группах были привиты либо вакциной «Клещ-Э-Вак», либо вакциной «ЭнцеВир». Добровольцы, не завершившие клиническое исследование в полном объеме (9 человек), были исключены из анализа данных.

При определении титров антител к вирусу КЭ в сыворотках, полученных до начала курса иммунизации, у ряда реципиентов были выявлены противовирусные антитела в титре 1:100 или более. Такие реципиенты были выделены в отдельную группу. Данные анализа иммуногенности и безопасности при вакцинации этой группы представлены в разделе 6.

Таким образом, первоначально была проведена оценка реактогенности и иммуногенности вакцин на основе данных, полученных для 83 реципиентов, исходно не имевших защитных титров антител к вирусу КЭ. Все эти реципиенты принадлежали к европеоидной расе. 43 человека были привиты вакциной «Клещ-Э-Вак» (23 человека по стандартной схеме, 20 человек по экстренной) и 40 человек – вакциной «ЭнцеВир» (19 человек по стандартной схеме и 21 по экстренной). Основные демографические и антропометрические характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Между группами привитых по стандартной и экстренной схемам были выявлены достоверные различия по полу ( $p < 0,009$ , ТКФ) и возрасту ( $p < 0,01$ , КМ-У).

В то же время не было выявлено достоверных различий по демографическим и антропометрическим характеристикам между группой реципиентов, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак», и группой привитых вакциной «ЭнцеВир» по стандартной схеме, экстренной схеме и суммарно по двум схемам.

### 2. Реактогенность вакцин «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир»

При использовании обеих вакцин у изначально серонегативных реципиентов были зарегистрированы местные и общие реакции (табл. 2). После первой инъекции вакцин «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир» реакции развились у 5 и 6 реципиентов соответственно, итого суммарно у 11 (13,3%) реципиентов, после второй инъекции реакции были суммарно зарегистрированы у 9 (10,8%) реципиентов. Всего реакции на введение вакцины «Клещ-Э-Вак» были зарегистрированы у 8 (9,6%) реципиентов, на вакцину «ЭнцеВир» – у 12 (14,5%). Различия в частоте возникновения местных и общих реакций между исследуемыми препаратами были статистически недостовер-

Таблица 2

Суммарные местные и общие реакции у реципиентов вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины сравнения «ЭнцеВир», привитых по стандартной и экстренной схемам

Схема вакцинации	"Клещ-Э-Вак"			"ЭнцеВир"		
	N	n	%	N	n	%
Реакции после первой инъекции						
Стандартная	23	1	4,3	19	1	5,3
Экстренная	20	4	20,0	21	5	23,8
Всего по обеим схемам...	43	5	11,6	40	6	15,0
Реакции после второй инъекции						
Стандартная	23	2	8,7	19	1	5,3
Экстренная	20	1	5,0	21	5	23,8
Всего по обеим схемам...	43	3	7,0	40	6	15,0
Число реципиентов с реакциями после первой и второй инъекции						
Стандартная	23	2	8,7	19	1	5,3
Экстренная	20	4	20,0	21	7	33,3
Всего по обеим схемам...	43	6	14,0	40	8	20,0

Примечание. N – общее число реципиентов; n – число реципиентов, у которых отмечены реакции.

ны, как и различия в реактогенности вакцин при первом и втором введении.

Реакции на первое и второе введение препаратов часто развивались у одного и того же лица. Суммарно при стандартной схеме введения препаратов местные и общие реакции зарегистрированы у 3 реципиентов, при экстренной схеме введения – у 11 реципиентов, т. е. в 16,9% случаев применения вакцин. Реакции возникали у реципиентов в возрасте от 19 лет до 51 года (у 8 женщин и у 6 мужчин).

В табл. 3 представлены развернутые данные о характере поствакцинальных реакций у реципиентов. При стандартной схеме иммунизации общие и местные реакции на первое введение вакцины «Клещ-Э-Вак» были зарегистрированы только у 1 реципиента, на второе введение – у 2 реципиентов. В группе лиц, привитых вакциной «ЭнцеВир», были зарегистрированы только общие реакции у 1 реципиента как на первое, так и на второе введение.

При экстренной схеме на первое введение вакцины «Клещ-Э-Вак» у 3 реципиентов наблюдали сочетание местных и общих реакций, у 1 реципиента развились только местные реакции. Местные и общие реакции на второе введение препарата «Клещ-Э-Вак» были зарегистрированы у 1 реципиента. На первое введение вакцины «ЭнцеВир» по экстренной схеме общие реакции были зарегистрированы у 1 реципиента, сочетание местных и общих реакций – у 4 реципиентов. На второе введение препарата «ЭнцеВир» только местные реакции отмечены у 1 реципиента, сочетание местных и общих реакций – у 4 реципиентов. Суммарно было зарегистрировано 52 симптома – 22 местные реакции и 30 общих. Для вакцины «Клещ-Э-Вак» зарегистрировано развитие 20 симптомов, для вакцины «ЭнцеВир» – 32 симптома. На первое введение препаратов суммарно был зарегистрирован 31 симптом, на второе – 21 симптом. Симптомы составили следующий ряд по частоте встречаемости: зуд, жжение, болезненность в месте введения 28,8%;

физический дискомфорт 26,9%; лихорадка 17,3%; отек, гиперемия и нарушение сна 13,5%.

Все зарегистрированные реакции по степени выраженности были расценены как легкие или умеренные симптомы и в основном развивались в течение 1–2 сут после инъекции, продолжительность реакций составляла не более 4 сут. Все пациенты с местными и общими симптомами были осмотрены врачом, признаков серьезности нежелательных явлений выявлено не было. Все обнаруженные симптомы прошли самопроизвольно без приема лекарственных препаратов.

### 3. Иммунологическая эффективность вакцин «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир»

Для оценки иммуногенности вакцин определяли титры противовирусных антител в сыворотках реципиентов методом ИФА. Результаты представлены в табл. 4.

После первой инъекции препаратов уровень серопротекции превысил 43%, среднегеометрических титров антител (СГТА) более 1:240 (2,39 lg). После второй прививки уровень серопротекции повысился до 90–100%, СГТА более 1:500 (2,71 lg).

Различия в уровне серопротекции (ТКФ) и титрах противовирусных антител (КМ-У) между группами реципиентов, привитых вакцинами «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир» как по стандартной, так и по экстренной схемам, на всех временных этапах исследования сывороток были статистически недостоверны.

### 4. Анализ влияния реактогенности вакцин на показатели иммунологической эффективности

Для оценки влияния реактогенности препаратов на их иммунологическую эффективность мы сравнили уровень серопротекции и значения СГТА в объединенной группе реципиентов с выраженными местными и общими реакциями и в объединенной группе реципиентов без реакций после первого и второго введения препаратов суммарно по двум схемам иммунизации (табл. 5). После первой инъекции уровень серопротекции в группе реципиентов с зарегистрированными симптомами статистически достоверно (ТКФ) не отличался от уровня серопротекции в группе реципиентов без симптомов, однако различия в уровне серопротекции после второй инъекции были статистически достоверны ( $p < 0,05$ , ТКФ). При этом не было выявлено различий между сравниваемыми группами в величине титра противовирусных антител (КМ-У).

### 6. Безопасность и иммуногенность вакцин «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир» у реципиентов, имевших антитела к вирусу КЭ до вакцинации

Мы также проанализировали данные о реактогенности и иммуногенности вакцин против КЭ для исходно серопозитивных реципиентов. Было установлено, что 36 реципиентов (19 женщин и 17 мужчин) в возрасте от 17 до 60 лет имели антитела к вирусу КЭ до начала исследования. Титр антител варьировал от 1:100 до 1:3200, СГТА – 1:466 (2,67 lg). Как и следовало ожидать, уже после первого введения любой из вакцин титр противовирусных антител значительно увеличивался (СГТА 1:1540) и оставался таким же высоким после второго введения препаратов как по стандартной, так и по экстренной схеме (табл. 6). Различия в титрах противовирусных антител между группами привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» и вакциной «ЭнцеВир», группами привитых по стандартной и экстренной схемам, группами реципиентов, привитых однократно и двукратно, на всех временных этапах исследования были статистически недостоверны (КМ-У).

После первой инъекции вакцин суммарно местные и

Таблица 3

Характеристика местных и общих реакций у лиц, привитых вакцинами «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир»

Инъекция	Реакции	Препарат (К, Э)	Число/%	Выраженность, баллы	Время появления	Длительность
Стандартная схема						
Первая	Зуд, жжение, болезненность	К	–	–		
		Э	–	–		
	Отек, гиперемия	К	1/4,3	1	Часы	2–3 сут
		Э	–	–	–	–
	Нарушение сна	К	–	–	–	–
		Э	–	–	–	–
	Физический дискомфорт	К	1/4,3	1	Часы	1–2 сут
		Э	–	–	–	–
	Лихорадка	К	–	–	–	–
		Э	1/5,3	1	3–5 сут	1–2 сут
Вторая	Зуд, жжение, болезненность	К	1/4,3	1	Часы	2–3 сут
		Э	–	–	–	–
	Отек, гиперемия	К	–	–	–	–
		Э	–	–	–	–
	Нарушение сна	К	–	–	–	–
		Э	–	–	–	–
	Физический дискомфорт	К	1/4,3	1	Часы	3 сут и более
		Э	–	–	–	–
	Лихорадка	К	1/4,3	2	1–2 сут	1–2 сут
		Э	1/5,3	1	6–7 сут	1–2 сут
Экстренная схема						
Первая	Зуд, жжение, болезненность	К	4/20	1	1/часы** 3/1–2 сут	1/часы** 2/2–3 сут 1/4 сут и более
		Э	4/21	1	2/часы 1/1–2 сут 1/3–5 сут	2/2–3 сут 2/4 сут и более
	Отек, гиперемия	К	3/15	1	1/часы 2/1–2 сут	2/2–3 сут 1/4 сут и более
		Э	2/9,5	1	1–2 сут	1/2–3 сут 1/4 сут и более
	Нарушение сна	К	3/15	1	Часы	2/часы 1/1–2 сут
		Э	2/9,5	1	1/часы 1/1–2 сут	1/часы 1/1–2 сут
	Физический дискомфорт	К	3/15	2/1*	1/часы 2/1–2 сут	2/2 сут 1/3 сут и более
		Э	4/19	1	3/часы 1/5 сут	2/2 сут 2/3 сут и более
	Лихорадка	К	–	–	–	–
		Э	3/14,3	1/1 балл 2/2 балла	3/часы	3/часы
Вторая	Зуд, жжение, болезненность	К	1/4,3	1	1–2 сут	2–3 сут
		Э	5/23,8	1	1/часы 4/1–2	2/часы 3/2–3 сут
	Отек, гиперемия	К	–	–	–	–
		Э	1/4,8	1	1–2 сут	2–3 сут
	Нарушение сна	К	–	–	–	–
		Э	2/9,5	1	1–2 сут	1/1–2 сут 1/3 сут и более
	Физический дискомфорт	К	1/4,3	1	1–2 сут	1–2 сут
		Э	4/19	1	1/часы 3/1–2 сут	3/1–2 сут 1/3 сут и более
	Лихорадка	К	–	–	–	–
		Э	3/14,3	1/1 балл 2/2 балла	2/часы 1/1–2 сут	2/часы 1/1–2 сут

Примечание. К – «Клещ-Э-Вак»; Э – «ЭнцеВир»; \* – в числителе указано число реципиентов вакцин с данным симптомом, в знаменателе – выраженность в баллах (см. «Материалы и методы»); \*\* – в числителе указано число реципиентов вакцин с данным симптомом, в знаменателе – время его появления или длительность.

Таблица 4

**Количество серопозитивных реципиентов и СГТА IgG-антител к вирусу КЭ у привитых вакцинами «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир» по стандартной и экстренной схемам**

Схема иммунизации	Срок забора крови	"Клещ-Э-Вак"				"ЭнцеВир"			
		N	серопротекция		СГТА, Ig	N	серопротекция		СГТА, Ig
			n	%			n	%	
Стандартная	Через 30 дней после первой прививки	23	10	43,5	2,39±0,18	19	9	47,4	2,57±0,23
	Через 14 дней после второй прививки	23	23	100	3,01±0,06	19	18	94,7	2,92±0,09
	Через 30 дней после второй прививки	23	23	100	3,01±0,06	19	19	100	2,95±0,09
Экстренная	Через 14 дней после первой прививки	20	9	45	2,94±0,11	21	11	52,4	3,01±0,06
	Через 14 дней после второй прививки	20	19	95	2,76±0,12	21	19	90,5	2,84±0,11
	Через 30 дней после второй прививки	20	19	95	2,76±0,09	21	19	90,5	2,71±0,09

Примечание. N – общее число участников в группах; n, % – число и процент реципиентов с титром антител к вирусу КЭ более 2 Ig. СГТА – IgG к вирусу КЭ для серопозитивных реципиентов.

общие реакции развивались у 8 (22,2%) реципиентов, после второй – у 3 (8,3%), при этом реакции на введение вакцины «Клещ-Э-Вак» регистрировались у 3 (8,3%) реципиентов, на вакцину «ЭнцеВир» – у 5 (13,8%) реципиентов. Различия в частоте возникновения местных и общих реакций на первое и второе введение вакцин, а также между исследуемыми препаратами были статистически недостоверны (ТКФ). Суммарно у данной группы реципиентов при стандартной схеме введения вакцин местные и общие реакции регистрировались у 5 реципиентов, при экстренной схеме – у 3. Реакции были зарегистрированы у реципиентов в возрасте от 17 лет до 51 года у 4 женщин и 4 мужчин. Всего было зарегистрировано 17 симптомов – 10 местных и 7 общих реакций: при первом введении препаратов 12 симптомов, при втором – 5 симптомов; при введении вакцины «Клещ-Э-Вак» 7 симптомов, вакцины «ЭнцеВир» 10 симптомов. Симптомы составили следующий ряд по частоте встречаемости: отек, гиперемия 35,3%; зуд, жжение, болезненность в месте введения 23,5%; лихорадка 17,6%; физический дискомфорт 11,8% и нарушение сна 11,8%. По степени выраженности все зарегистрированные реакции были расценены как легкие или умеренные симптомы и развивались в течение 1–2 сут после инъекции, продолжительность реакций составляла не более 4 сут. Все пациенты с симптомами были осмотрены врачом, признаков серьезности нежелательных явлений выявлено не было, симптомы прошли самопроизвольно без приема лекарственных препаратов.

**Обсуждение**

Основной задачей при разработке вакцины «Клещ-Э-Вак» являлось обеспечение низкой реактогенности

вакцины при сохранении высокой иммунологической эффективности.

Ранее изучение реактогенности и иммуногенности цельновирионных концентрированных инактивированных вакцин против КЭ проводилось неоднократно [10–16], однако в большинстве этих исследований представлены данные испытания вакцин при использовании либо только стандартной [12–14], либо экстренной [15, 16] схемы введения препаратов. Данные сравнительного изучения стандартной и экстренной схем по показателям реактогенности и иммуногенности в одном эксперименте при вакцинации одной и той же серией вакцины против КЭ крайне ограничены [17, 18].

В РФ в соответствии с этическими критериями проведения клинических исследований обычно реципиентами препаратов являются лица, проживающие на территориях, эндемичных по КЭ. В ряде работ показано, что уровень естественного проэпидемичивания в таких регионах может превышать 20% [14, 19]. При проведении исследования мы также выявили значительное число серопозитивных к вирусу КЭ лиц в возрасте от 17 лет (30,3%, СГТА 1:466), не имеющих в анамнезе данных о вакцинации против КЭ или заболевании КЭ. Сформированный высокий уровень естественного иммунитета у реципиентов может значительно искажать данные клинических исследований относительно реактогенности и иммуногенности вакцин против КЭ [20]. Поэтому в данной работе основное внимание было уделено анализу результатов, полученных для реципиентов, не имевших противовирусных антител до иммунизации.

В проведенном клиническом исследовании вакцин «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир» степень выраженности местных и общих реакций у взрослых, привитых вакцинами против КЭ на основе штаммов дальневосточного подтипа вируса КЭ, была слабой или умеренной. Местные и общие реакции обычно проявлялись в течение 1–2 сут после инъекции и сохранялись не более 4 сут. Наиболее часто у реципиентов наблюдались зуд, жжение, болезненность в месте введения и физический дискомфорт. Симптомы проходили самостоятельно и не требовали приема лекарственных препаратов. Реактогенность вакцин не зависела от пола реципиентов, не было выявлено статистически достоверных различий в реактогенности препаратов после первой и второй инъекции. Следует также отметить, что при наличии местных и общих реакций на вторую прививку у этих же

Таблица 5

**Влияние реактогенности вакцин «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир» на показатели иммунологической эффективности**

Реципиенты	Число	Уровень серопротекции, %/СГТА, Ig		
		после первой иммунизации	после второй иммунизации	
			через 14 дней	через 30 дней
С реакциями	14	57,1/2,700,20	78,6/2,90±0,15*	85,7/2,90±0,13*
Без реакций	69	44,9/2,70,10	98,6/2,88±0,05*	98,6/2,86±0,05*

Примечание. \* – Указаны значения, разница между которыми достоверна (ТКФ).

Таблица 6

## СГТА у исходно серопозитивных реципиентов

Схема иммунизации	Вакцина	Число реципиентов	СГТА, Ig			
			до иммунизации	после первой инъекции	после второй инъекции	
					14 дней	30 дней
Стандартная	"Клещ-Э-Вак"	6	2,90±0,40	3,25±0,10	3,15±0,24	3,05±0,20
	"ЭнцеВир"	8	2,64±0,28	3,13±0,33	2,87±0,28	3,17±0,26
Экстренная	"Клещ-Э-Вак"	13	2,58±0,28	3,18±0,05	3,25±0,17	3,11±0,12
	"ЭнцеВир"	9	2,67±0,34	3,20±0,14	3,37±0,10	3,17±0,15
Суммарно		36	2,67±0,16	3,19±0,08	3,18±0,11	3,13±0,09

реципиентов в 55,6% случаев регистрировались реакции и на первое введение препаратов. У вакцины «ЭнцеВир» наблюдали более высокий уровень реактогенности при экстренной схеме введения, который, возможно, связан с разницей в возрасте в группах реципиентов, привитых по стандартной и экстренной схемам.

Для оценки эффективности иммунизации мы использовали общепринятый для КВЭ показатель уровня серопротекции, т. е. наличие противовирусных антител в ИФА в титре более 1:100<sup>1</sup>. Уже на 14-й день после первого введения вакцин КЭ достигается практически 50 % уровень серопротекции с показателем СГТА не менее 1:240. На 14-е сутки после второй инъекции у обеих вакцин уровень серопротекции достигает 90–100%, СГТА не менее 1:500, т. е. формируется выраженный иммунный ответ и индуцируется образование противовирусных антител в защитном титре, который сохраняется и на 30-й день после иммунизации.

Мы не выявили статистически достоверных различий в уровне серопротекции и титрах противовирусных антител при стандартной и экстренной схемах первичной вакцинации, что позволяет начать обсуждение вопроса о переходе к единой схеме первичной вакцинации против КЭ – 0–14 дней. Однако необходимо провести оценку поствакцинального иммунитета у привитых в отдаленные сроки после иммунизации.

Г.Н. Леонова и соавт. [21] ранее сообщили о возможной корреляции высоких титров антител к вирусу КЭ у привитых с уровнем и выраженностью местных и общих реакций на вакцины против КВЭ. В нашей работе при сравнении объединенной группы реципиентов с выраженными местными и общими реакциями и объединенной группы реципиентов без реакций в различные временные интервалы после первой и второй инъекции вакцин было показано, что уровень серопротекции после второго введения препаратов несколько выше у группы реципиентов без реакций, однако следует отметить, что сравнимые группы существенно различались по количеству участников (14 и 69 реципиентов соответственно). При этом не было выявлено достоверных различий между группами в титрах противовирусных антител на всех временных этапах исследования.

Как отмечено выше, основным объектом для анализа данных в работе были реципиенты, не имевшие антител

к КВЭ до начала вакцинации. Тем не менее мы оценили также реактогенность и иммуногенность препаратов для реципиентов с исходным защитным уровнем противовирусных антител. Не было выявлено статистически достоверных различий между группой исходно серонегативных и группой исходно серопозитивных реципиентов по показателям реактогенности – частоте возникновения симптомов, их выраженности, сроках появления и длительности. Всего у исходно серонегативных реципиентов было зарегистрировано 52 местных и общих симптомов, у исходно серопозитивных – 17 симптомов. Отек и гиперемия на введение вакцин достоверно чаще развивались у исходно серопозитивных реципиентов, различия в частоте возникновения других симптомов были статистически недостоверны. Как и следовало ожидать, в группе исходно серопозитивных реципиентов СГТА были несколько выше на всех временных этапах исследования в сравнении с группой исходно серонегативных реципиентов, что особенно заметно при сравнении СГТА после первой инъекции вакцин.

Таким образом, полученные в клиническом исследовании данные о частоте выявления, выраженности и длительности общих и местных реакций у взрослых реципиентов, впервые привитых по стандартной или экстренной схеме вакцинами «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир», свидетельствуют о слабой реактогенности данных препаратов. Было показано, что двукратная вакцинация по обеим схемам является иммунологически эффективной, приводит к формированию выраженного иммунного ответа и индуцирует образование противовирусных антител в защитном титре.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 4–6, 9, 10, 13, 17, 18 см. REFERENCES)

- Чернохаева Л.Л., Холодилов И.С., Пакскина Н.Д. Современный ареал клещевого вирусного энцефалита в Российской Федерации. *Медицинская вирусология*. 2016; 30 (1): 6–22.
- Афонина О.С., Ладыженская И.П., Бархалева О.А., Щербинина М.С., Озерецковский Н.А., Воробьева М.С. и др. Анализ поствакцинальных нежелательных реакций у привитых против клещевого энцефалита вакциной ЭнцеВир в эпидсезон клещевого энцефалита 2010–2011 гг. *Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение*. 2012; (1): 28–35.
- Ворович М.Ф., Киктенко А.В., Хапчаев Ю.Х., Грачев В.П. Новые инактивированные вакцины против вируса КЭ. *Журнал инфекционной патологии*. 2012; 19 (3): 13.
- Анкудинова А.В., Романенко В.В., Ворович М.Ф., Ковтун О.П., Есюнина М.С., Киктенко А.В. и др. Результаты клинического исследования по оценке безопасности и иммуногенности вакцины «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл (детская доза). *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2014; (5): 64–9.
- Павлова Л.И., Горбунов М.А., Воробьева М.С., Караванов А.С., Грачев В.П., Ладыженская И.П. и др. Изучение культуральной концентрированной инактивированной вакцины против клещевого энцефалита при иммунизации детей и подростков. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1999; (6): 50–3.
- Павленко Е.В., Леонова Г.Н., Майстровская О.С. Сравнительное изучение иммуногенности вакцин против клещевого энцефали-

<sup>1</sup>Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 "Профилактика клещевого вирусного энцефалита" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 7 марта 2008 г. № 19).

- та. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2007; (11): 56–62.
14. Шутова Н.А., Шкуратова О.В., Рузавина Е.В., Власова Н.М., Ставицкая Н.Х., Воробьева М.С. и др. Изучение иммунологической активности и реактогенности вакцины «ЭнцеВир» при иммунизации взрослых по экспресс-схеме. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2009; 24 (2–2): 30–3.
  15. Воробьева М.С., Ладыженская И.П., Бархалева О.А., Ставицкая Н.Х., Соляник Р.Г., Шкуратова О.В. Иммунный ответ при экспресс-иммунизации против клещевого энцефалита вакциной ЭнцеВир (Россия) и ФСМЕ-ИММУН (Австрия). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009; (5): 61–5.
  16. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Н.В., Майстровская О.С., Ковальчук Н.В. Зависимость специфического иммунного ответа от возраста и пола у лиц, привитых вакциной против клещевого энцефалита. *Медицинская иммунология*. 2006; 8 (1): 73–80.
  19. Лучинина С.В. Показатели иммунитета у населения в природном очаге КЭ. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7 (2–3): 62–3.
  20. Леонова Г.Н. *Клещевой энцефалит: актуальные аспекты*. М.: Издатель И.В. Балабанов; 2009.
  21. Леонова Г.Н., Крылова Н.В., Павленко Е.В., Майстровская О.С. Влияние реактогенности вакцин против клещевого энцефалита на иммунный ответ у вакцинированных людей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006; 5 (S1): 72–8.
  9. Vorovitch M.F., Kozlovskaya L.I., Romanova L.I., Chernokhaeva L.L., Ishmukhametov A.A., Karganova G.G. Genetic description of a tick-borne encephalitis virus strain Sofjin with the longest history as a vaccine strain. *Springerplus*. 2015; 4: 761.
  10. Loew-Baselli A., Poellabauer E.M., Pavlova B.G., Fritsch S., Firth C., Petermann R. et al. Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN vaccines: Review of a clinical development programme. *Vaccine*. 2011; 29 (43): 7307–19.
  11. Pavlova L.I., Gorbunov M.A., Vorob'eva M.S., Karavanov A.S., Grachev V.P., Ladyzhenskaya I.P. et al. A cultured concentrated inactivated vaccine against tick-borne encephalitis studied during the immunization of children and adolescents. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1999; (6): 50–3. (in Russian)
  12. Pavlenko E.V., Leonova G.N., Maystrovskaya O.S. A comparative study of the immunogenicity of vaccines against tick-borne encephalitis. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2007; (11): 56–62. (in Russian)
  13. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F., Grishechkin A.E., Isaeva E.I., Aldarov K.V. et al. Evaluation of immune response and protective effect of four vaccines against the tick-borne encephalitis virus. *Vaccine*. 2014; 32 (25): 3101–6.
  14. Shutova N.A., Shkuratova O.V., Ruzavina E.V., Vlasova N.M., Stavitskaya N.Kh., Vorob'eva M.S. et al. Studying immunologic activity and reactogenicity "EnceVir" vaccine immunization using express-scheme. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. 2009; 24 (2–2): 30–3. (in Russian)
  15. Vorob'eva M.S., Ladyzhenskaya I.P., Barkhaleva O.A., Stavitskaya N.Kh., Solyanik R.G., Shkuratova O.V. Immune response during rapid immunization against tick-borne encephalitis vaccines Encevir (Russia) and FSME-IMMUNE (Austria). *Epidemiologiya i vaksino-profilaktika*. 2009; (5): 61–5. (in Russian)
  16. Leonova G.N., Pavlenko E.V., Krylova N.V., Maystrovskaya O.S., Koval'chuk N.V. The dependence of the specific immune response by age and gender in individuals vaccinated against tick-borne encephalitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2006; 8 (1): 73–80. (in Russian)
  17. Lindblom P., Wilhelmsson P., Fryland L., Matussek A., Haglund M., Sjöwall J. et al. Factors determining immunological response to vaccination against tick-borne encephalitis virus in older individuals. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e100860.
  18. Domnich A., Panatto D., Arbutova E.K., Signori A., Avio U, Gasparini R. et al. Immunogenicity against Far Eastern and Siberian subtypes of tick-borne encephalitis (TBE) virus elicited by the currently available vaccines based on European subtype: Systematic review and meta-analysis. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2014; 10 (10): 2819–33.
  19. Luchinina S.V. Indicators of population immunity in the natural focus of TBE. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2013; 7 (2–3): 62–3. (in Russian)
  20. Leonova G.N. *Tick-Borne Encephalitis: Current Aspects [Kleshchevoy entsefalit: aktual'nye aspekty]*. Moscow: Izdatel' I.V. Balabanov; 2009. (in Russian)
  21. Leonova G.N., Krylova N.V., Pavlenko E.V., Maystrovskaya O.S. Influence of the reactogenicity of the tick-borne encephalitis vaccines on the immune response in vaccinated people. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2006; 5 (S1): 72–8. (in Russian)
  1. Chernokhaeva L.L., Kholodilov I.S., Paksina N.D. Present distribution area of tick-borne encephalitis in the Russian Federation. *Meditsinskaya virusologiya*. 2016; 30 (1): 6–22. (in Russian)
  2. King A.M.Q., Lefkowitz E., Adams M.J., Carstens E.B. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego: Elsevier; 2012.
  3. Afonina O.S., Ladyzhenskaya I.P., Barkhaleva O.A., Shcherbinina M.S., Ozeretskovskiy N.A., Vorob'eva M.S. et al. Analysis of post-vaccination adverse reactions in patients vaccinated against tick-borne encephalitis with EnceVir vaccine during tick-borne encephalitis epidemiological season of 2010–2011. *Biopreparaty. Profilaktika. Diagnostika. Lechenie*. 2012; (1): 28–35. (in Russian)
  4. Low-Baselli A., Konior R., Pavlova B.G., Fritsch S., Pollabauer E.M., Maritsch F. et al. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN: Results of two large phase 3 clinical studies. *Vaccine*. 2006; 24 (24): 5256–63.
  5. Pollabauer E.M., Pavlova B.G., Low-Baselli A., Fritsch S., Prymula R., Angermayr R. et al. Comparison of immunogenicity and safety between two pediatric TBE vaccines. *Vaccine*. 2010; 28 (29): 4680–5.
  6. World Health Organization (WHO). Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec*. 2011; 86 (24): 241–56.
  7. Vorovich M.F., Kiktenko A.V., Khapchaev Yu.Kh., Grachev V.P. The new inactivated vaccines against TBE virus. *Zhurnal infektsionnoy patologii*. 2012; 19 (3): 13. (in Russian)
  8. Ankudinova A.V., Romanenko V.V., Vorovich M.F., Kovtun O.P., Esyunina M.S., Kiktenko A.V. et al. Results of a clinical immunogenicity and safety trial of Tick – E – Vac 0.25 ml vaccine (pediatric dosage). *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2014; (5): 64–9. (in Russian)

Поступила 29.09.16

Принята в печать 11.10.16