

- herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. *J. Med. Virol.* 2007; 79(1): 45-51.
15. Boutolleau D., Agut H., Gautheret-Dejean A. Human herpesvirus 6 genome integration: a possible cause of misdiagnosis of active viral infection? *J. Infect. Dis.* 2006; 194(7): 1019-20.
 16. Ogata M., Kikuchi H., Satou T., Kawano R., Ikewaki J., Kohno K., et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *J. Infect. Dis.* 2006; 193(1): 68-79.
 17. De Pagter P.J., Schuurman R., Meijer E., van Baarle D., Sanders E.A., Boelens J.J. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.* 2008; 43(4): 361-6.
 18. Boutolleau D., Fernandez C., Andre E., Imbert-Marcille B.M., Milpied N., Agut H., et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and (HHV)-7: two closely related viruses with different infection profile in stem cell transplantation recipients. *J. Infect. Dis.* 2003; 187(2): 179-86.
 19. Lusso P., Crowley R.W., Malnati M.S., Di Serio C., Ponzoni M., Biancotto A., et al. Human herpesvirus 6A accelerates AIDS progression in Macaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(12): 5067-72.
 20. De Bolle L., Van Loon J., De Clercq E., Naesens L. Quantitative analysis of human herpesvirus 6 cell tropism. *J. Med. Virol.* 2005; 75(1): 76-85.
 21. McQuaid S., Cosby S.L. An immunohistochemical study of the distribution of the measles virus receptors, CD46 and SLAMF7 in normal human tissues and subacute sclerosing panencephalitis. *Lab. Invest.* 2002; 82(4): 403-9.
 22. Kondo K., Kondo T., Shimada K., Amo K., Miyagawa H., Yamanishi K. Strong interaction between human herpesvirus 6 and peripheral blood monocytes/macrophages during acute infection. *J. Med. Virol.* 2002; 67(3): 364-69.
 23. De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18(1): 217-45.
 24. Zerr D.M., Meier A.S., Selke S.S., Frenkel L.M., Huang M.L., Wald A., et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(8): 768-76.
 25. Okuno T., Takahashi K., Balachandra K., Shiraki K., Yamanishi K., Takahashi M., et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27(4): 651-3.
 26. Kawabe S., Ito Y., Ohta R., Sofue A., Gotoh K., Morishima T., et al. Comparison of the levels of human herpes virus 6 (HHV6) DNA and cytokines in cerebrospinal fluid and serum of children with HHV6 encephalopathy. *J. Med. Virol.* 2010; 82(8): 1410-5.
 27. Nikol'skiy M.A., Radysh M.V. Human herpesviruses' type 6 and 7 role in the occurrence of febrile seizures in children. *Voprosy diagnostiki i pediatrii.* 2012; 4(4): 46-8. (in Russian)
 28. Yamanishi K., Ocuno T., Shiraki K., Takahashi M., Condo T., Asano Y., et al. Identification of herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum. *Lancet.* 1988; 1(8594): 1065-7.
 29. L'vov N.D. Human herpes viruses are systemic, integrative and lymphoproliferative immuno-oncopathology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 20(22): 1133-8. (in Russian)
 30. Kidd I.M., Clark D.A., Sabin C.A., Andrew D., Hassan-Walker A.F., Sweny P., et al. Prospective study of human betaherpesviruses after renal transplantation: association of human herpesvirus 7 and cytomegalovirus disease and increased rejection. *Transplantation.* 2000; 69(11): 2400-4.

Поступила 09.08.17

Принята в печать 17.10.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.371:616.916.1=084

Юнаслова Т.Н.¹, Бинятова А.С.¹, Фадейкина О.В.¹, Саркисян К.А.¹, Мовсисян А.А.¹, Игнатъев Г.М.², Волкова Р.А.¹, Терешкина Н.В.¹, Сидоренко Е.С.³, Ильяслова Т.Н.¹, Суханова Л.Л.³

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КРАСНУХИ

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва;

² ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России, 198320, г. Санкт-Петербург;

³ Московское подразделение по производству бактериальных препаратов ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, 115088, г. Москва

До недавнего времени краснуха в нашей стране была широко распространённой инфекцией. Благодаря вакцинопрофилактике, участию в глобальной программе элиминации «управляемых инфекций» ВОЗ и выполнению программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» показатели заболеваемости краснухой в России достигли спорадического уровня. Одним из определяющих условий элиминации краснухи является применение вакцины надлежащего качества, соответствующей международным требованиям. В РФ для вакцинации против краснухи в течение ряда лет использовались зарубежные препараты; с 2008 г. начался коммерческий выпуск отечественной вакцины. Известно, что регламентируемое качество медицинских иммунобиологических препаратов обеспечивают условия производства и стандартный технологический процесс. Поэтому при производстве отечественной вакцины против краснухи соблюдаются правила производства, соответствующие требованиям, предусмотренным Правилами надлежащей производственной практики, и международным рекомендациям. В статье представлен ретроспективный анализ качества отечественной вакцины против краснухи по лабораторным показателям за 2012 - 2017 гг., в результате которого показано, что препарат обладает качеством, соответствующим требованиям нормативной документации. Это свидетельствует о стабильности технологии его производства.

Ключевые слова: вакцина против краснухи; заболеваемость; элиминация краснухи; показатели качества; штамм вируса краснухи; эффективность; вакцинопрофилактика; отраслевой стандартный образец; инспекционный контроль; нормативная документация.

Для цитирования: Юнаслова Т.Н., Бинятова А.С., Фадейкина О.В., Саркисян К.А., Мовсисян А.А., Игнатъев Г.М., Волкова Р.А., Терешкина Н.В., Сидоренко Е.С., Ильяслова Т.Н., Суханова Л.Л. Анализ качества отечественной вакцины для профилактики краснухи. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(2):90-96.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-90-96>

Для корреспонденции: Юнаслова Татьяна Николаевна, канд. биол. наук, гл. эксперт лаборатории вирусных вакцин ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва. E-mail: Unasova@expmed.ru

Unasova T.N.¹, Binyatova A.S.¹, Phadeykina O.V.¹, Sarkisyan K.A.¹, Movsesyants A.A.¹, Ignatyev G.M.², Volkova R.A.¹, Tereshkina N.V.¹, Sidorenko E.S.³, Ilyasova T.N.¹, Sukhanova L.L.³

ANALYSIS OF THE QUALITY OF NATIONAL VACCINE AGAINST RUBELLA

¹ Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, 127051, Russian Federation;

² St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Sera and Manufacturer of Bacterial Preparations, St. Petersburg, 198320, Russian Federation;

³ NPO Microgen, Moscow Subdivision for Manufacture of Bacterial Products, Moscow, 127051, Russian Federation

Until recently Rubella has been a wide spread infection. Thanks to vaccination against rubella, taking part in the global elimination program of “manageable infections” of WHO and adoption of the program “Elimination of measles and rubella in Russian Federation” the morbidity index of rubella has reached the sporadic level. One of the determining conditions of rubella elimination is application of high-quality vaccines that satisfy international standards. In Russian Federation, foreign rubella vaccines certified in our country were used for several years. In 2008, the commercial production of domestic vaccine began. It is widely known that the required quality of immunobiological medications is achieved using adequate production conditions and standard technological process. That is why during the production of domestic rubella vaccine, all the rules and requirements of Russian regulatory authorities and international recommendations are followed. In this article, a retrospective analysis of domestic vaccine against rubella according to laboratory options of quality in 2012-2017 is given. The results of the analysis show that the medication demonstrates stable high quality that is indicative of secure production technologies.

Key words: rubella vaccine; morbidity; rubella elimination; level of quality; rubella virus strain; effectiveness; vaccination; sectoral standard sample; inspection control; normative documents.

For citation: Unasova T.N., Binyatova A.S., Phadeykina O.V., Sarkisyan K.A., Movsesyants A.A., Ignatyev G.M., Volkova R.A., Tereshkina N.V., Sidorenko E.S., Ilyasova T.N., Sukhanova L.L. Analysis of the quality of national vaccine against rubella. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(2): 90-96. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-90-96>

For correspondence: Tatyana N. Unasova, chief expert of viral vaccines laboratory, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, 127051, Russian Federation. E-mail: Unasova@expmed.ru

Informaiton about authors:

Unasova T.N., <http://orcid.org/0000-0002-1606-942X>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received 08 December 2017

Accepted 12 December 2017

Введение

Основу стратегии борьбы с краснухой в нашей стране составляют мероприятия, проводимые в соответствии с Национальной программой «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации». Заболевание краснухой у детей протекает, как правило, легко, но инфицирование беременных часто приводит к тяжёлым аномалиям развития плода. Поэтому главная задача вакцинопрофилактики краснухи – это предупреждение рождения детей с синдромом врождённой краснухи (СВК). Новый стратегический план ВОЗ по глобальной ликвидации кори, краснухи и предупреждения СВК рассчитан на 2011–2020 гг., а Национальная программа – на 2016–2020 гг.^{1,2} [1].

До недавнего времени краснуха в нашей стране была широко распространённой инфекцией. В России вакцинация против краснухи введена в национальный календарь профилактических прививок в 1997 г. Благодаря систематическому совершенствованию тактики вакцинопрофилактики краснухи, планомерным изменениям национального календаря профилактических прививок³, включению в планы мероприятий по элиминации кори аналогичных мероприятий по элиминации краснухи заболеваемость краснухой резко снизилась и достигла

уровня элиминации: менее 1 случая на 1 млн населения. Так, если в 2001 г. в России показатель заболеваемости краснухой на 100 тыс. населения был 396,8, в 2007 г. после вакцинации более 11 млн детей и женщин заболеваемость краснухой составила 21,6, в 2009 г. – 1,13, в 2016 г. – 0,03 на 100 тыс. населения [2, 3].

Стабилизация показателей заболеваемости краснухой на спорадическом уровне на большинстве территорий РФ и отсутствие заболеваемости краснухой в целом ряде субъектов страны привели к снижению циркуляции вируса. Однако для сохранения устойчивой спорадической заболеваемости краснухой во всех регионах РФ необходимо поддержание высокого уровня охвата населения вакцинацией и ревакцинацией против краснухи. Особенно следует подчеркнуть, что высокий охват прививками должен сохраняться как при низком уровне заболеваемости, так и при полном отсутствии случаев заболевания краснухой².

В программе «Элиминации кори и краснухи в Российской Федерации» ставится задача повышения охвата прививками до 95% и более не только населения в целом, но также уязвимых и труднодоступных групп населения, к которым относятся культурные и этнические меньшинства, мигранты, географически разобщённые группы населения, люди, которые отказываются от вакцинации из-за религиозных убеждений.

Следует отметить, что на данном этапе выполнения Национальной программы «Элиминации кори и краснухи в Российской Федерации» стоит задача верификации элиминации кори и краснухи на территории Российской Федерации к 2020 г.

Одним из определяющих условий элиминации краснухи является применение вакцины надлежащего качества, соответствующей международным требованиям.

В РФ для вакцинации против краснухи с 1994 г. использовались зарегистрированные в нашей стране моно- и ассоциированные препараты зарубежного производства: французская, бельгийская вакцина, вакцины против краснухи, производившиеся в Индии и Хорватии, а также поливалентные вакцины против кори, паротита и краснухи индийского,

¹Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 17 от 17 апреля 2013 г. «Об утверждении программы «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в Российской Федерации (2013-2015 гг.)» и плана ее реализации», Москва.

²Национальный план мероприятий по реализации программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016-2020 гг.), утверждённый Роспотребнадзором и Минздравом России 28-31 декабря 2015 г.

³Приказ МЗ РФ от 16 июня 2016 г. № 370н «О внесении изменений к приказу МЗ РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемиологическим показаниям».

бельгийского производства и США. Наиболее широко у нас в стране применялась вакцина против краснухи производства «Serum Institute of India, Ltd». В течение 2003 - 2008 гг. в РФ было поставлено более 30 млн доз индийской вакцины.

Все перечисленные вакцины изготовлены на основе аттенуированного штамма вируса краснухи RA 27/3 на диплоидных клетках человека. Этот штамм, полученный и изученный С. Плоткиным в 1969 г., до настоящего времени используется для производства вакцин во всем мире, кроме Японии и Китая. Широкомасштабные полевые и клинические испытания вакцин из этого штамма более чем в 20 странах позволили установить достаточную иммуногенность и низкую реактогенность штамма RA 27/3 [4, 5]. Применение вакцин против краснухи на основе штамма RA 27/3 более 40 лет доказало его безопасность и высокую эффективность, о чем свидетельствует элиминация краснухи и СВК на Кубе и в нескольких странах Европы, которые достигли высокого уровня охвата прививками и поддерживали его, применяя вакцину [6–10].

В нашей стране проводились как регистрационные, так и пострегистрационные клинические испытания применяемых вакцин против краснухи, которые также показали безопасность и эффективность препаратов из этого штамма [11–15].

С 2008 г. в РФ использовалась в основном вакцина против краснухи из субстанции хорватского производства («Institute of Immunology, Inc.», Республика Хорватия), выпуск которой был освоен Московским предприятием по производству бактериальных препаратов ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России. С 2009 по 2012 г. было произведено более 20 млн доз отечественной вакцины из названной субстанции.

В 2006 г. научно-производственное объединение «Микроген» (далее НПО «Микроген») по лицензионному соглашению приобрело вакцинный штамм вируса краснухи Wistar RA 27/3 (далее RA 27/3). Штамм предоставлен Институтом анатомии и биологии Wistar, США. Разработанная в НПО «Микроген» новая отечественная вакцина из этого штамма была изучена в соответствии с существующей в нашей стране системой регистрации⁴. Кроме того, проведена молекулярно-генетическая идентификация производственного штамма, приотловленного из вакцинного штамма RA 27/3. Была исследована нуклеотидная последовательность двух генов вируса краснухи: гена белка NS1 и гена белка E1 в сравнении с теми же генами вакцинного штамма С. Плоткина RA 27/3, сведения о которых имеются в базе данных GenBank. Сравнительный анализ последовательностей генома вируса, представленных в GenBank и в производственном штамме, показал, что производственный штамм вируса краснухи гомологичен оригинальному штамму RA 27/3 [16]. Это указывало на стабильность штамма RA 27/3 в процессе многолетнего хранения и являлось гарантией безопасности и эффективности производимых из него вакцин.

Таким образом, все производственные материалы, производственный штамм, посевной вирус, первые производственные серии препарата были проконтролированы по всем показателям в соответствии с российскими и международными требованиями, после чего новый отечественный препарат был рекомендован к медицинскому применению [17, 18]. Производственный штамм вируса краснухи RA 27/3 был депонирован в государственной коллекции вирусов ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России под № 2614. К концу 2012 г. предприятие освоило коммерческий выпуск вакцины против краснухи культуральной живой из оригинального авторского штамма С. Плоткина, которая применяется в стране до настоящего времени.

Известно, что регламентируемое качество медицинских

иммунобиологических препаратов обеспечивают условия производства и стандартный технологический процесс. При производстве препарата необходимо неукоснительное соблюдение ряда правил в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики и рекомендациями ВОЗ⁵ [18].

В течение первых лет производства отечественной вакцины против краснухи проводился предреализационный контроль качества препарата, анализ сводных протоколов производства и контроля и регулярное инспектирование предприятия. В настоящее время испытания вакцины проводятся в рамках сертификационных испытаний.

Цель настоящей работы – ретроспективный анализ качества отечественной вакцины против краснухи по лабораторным показателям за 2012–2017 гг.

Материал

Использованы следующие материалы:

- вакцина против краснухи культуральная живая аттенуированная из субстанции производства «Institute of Immunology, Inc.», Республика Хорватия; сводные протоколы производства и контроля (155 серий);
- вакцина против краснухи культуральная живая производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России; сводные протоколы производства и контроля (634 серии);
- перевиваемая культура клеток почек кролика RK-13 («Institute of Immunology, Inc.», Республика Хорватия);
- ОСО 42-28-426-2013 – отраслевой стандартный образец активности вакцины против краснухи.

Методы

Ретроспективный анализ качества вакцины против краснухи проводили по данным, представленным в сводных протоколах производства, а также по результатам испытаний качества вакцины в Испытательном центре медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ИЦ МИБП ФГБУ «НЦЭСМП») Минздрава России в соответствии с действующими фармакопейными статьями на вакцину против краснухи культуральную живую аттенуированную и вакцину против краснухи культуральную живую [17–21].

Специфическую активность и термостабильность оценивали по цитопатическому действию (ЦПД) вируса на культуре клеток RK-13 при помощи инвертированного микроскопа Olympus IX71 с фотодокументированием.

Испытания препарата по другим показателям качества: потери в массе при высушивании, точности розлива, остаточного содержания бычьего сывороточного альбумина (БСА), pH проводили в соответствии с действующими фармакопейными статьями на вакцину против краснухи культуральную живую [19–21].

Статистическую обработку (расчёт среднеарифметического значения и стандартного (среднеквадратического) отклонения) выполняли по С. Гланцу [22] с помощью программы Microsoft Excel 2007, оценку нормальности распределения – по критерию Колмогорова–Смирнова ($n = 634$) с использованием программы Statistica (version 10).

Результаты

Выполнен ретроспективный анализ количественных показателей качества 634 коммерческих серий вакцины против краснухи культуральной живой с 2013 г. до настоящего времени, т. е. за 4 года 8 мес.

Для сравнения была проведена оценка тех же показателей

⁴«Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов. Санитарные правила. СП 3.3.2.561-96» (утверждено постановлением Госкомсанэпиднадзора РФ от 31.10.1996 № 33). Актуально в 2017 г.

⁵ГОСТ ISO 9001-2011 «Системы менеджмента качества, требования», «Правила надлежащей производственной практики», приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916

Таблица 1

Показатели качества вакцины против краснухи за период 2012–2017 гг.

Год (число выпущенных серий)	ПД (n), ИЦ	Потеря в массе при высушивании, % (X ± S)	Точность розлива**, коэффициент вариации массы, % (X ± S)	Специфическая активность, lg ТЦД ₅₀ /0,5 мл (X ± S)	Термостабильность, lg ТЦД ₅₀ /0,5 мл (X ± S)	pH (X ± S)					
							норма по НД:				
							не более 2	не более 10	не менее 3,0	потеря активности не более 1,0	от 7,0 до 8,0
2012* (155)	ПД (n = 155)	1,23 ± 0,18	0,73 ± 0,29	4,15 ± 0,17	0,20 ± 0,14	7,20 ± 0,05					
	ИЦ	0,94 ± 0,47 (n = 28)	1,2 ± 0,48 (n = 25)	4,04 ± 0,22 (n = 31)	0,22 ± 0,16 (n = 31)	7,23 ± 0,06 (n = 155)					
2013 (136)	ПД (n = 136)	0,98 ± 0,20	0,65 ± 0,29	4,47 ± 0,17	0,22 ± 0,12	7,65 ± 0,06					
	ИЦ	0,92 ± 0,37 (n = 29)	1,01 ± 0,33 (n = 29)	3,97 ± 0,32 (n = 30)	0,19 ± 0,14 (n = 30)	7,68 ± 0,09 (n = 136)					
2014 (141)	ПД (n = 140)	0,88 ± 0,27	0,57 ± 0,23	4,73 ± 0,18	0,20 ± 0,11	7,70 ± 0,05					
	ИЦ	1,00 ± 0,28 (n = 24)	0,98 ± 0,49 (n = 24)	4,59 ± 0,26 (n = 22)	0,12 ± 0,13 (n = 22)	7,69 ± 0,07 (n = 140)					
2015 (119)	ПД (n = 118)	0,91 ± 0,16	0,52 ± 0,20	4,64 ± 0,15	0,18 ± 0,11	7,70 ± 0,05					
	ИЦ	0,92 ± 0,20 (n = 23)	0,99 ± 0,27 (n = 7)	4,33 ± 0,27 (n = 24)	0,17 ± 0,09 (n = 24)	7,72 ± 0,05 (n = 118)					
2016 (150)	ПД (n = 150)	0,74 ± 0,16	-	4,72 ± 0,14	0,20 ± 0,11	7,73 ± 0,06					
	ИЦ	1,10 ± 0,42 (n = 29)	-	4,37 ± 0,31 (n = 27)	0,23 ± 0,14 (n = 27)	7,71 ± 0,06 (n = 139)					
2017 (88)	ПД (n = 87)	0,68 ± 0,13	-	4,68 ± 0,14	0,18 ± 0,10	7,76 ± 0,06					
	ИЦ	1,02 ± 0,37 (n = 14)	-	4,37 ± 0,19 (n = 19)	0,22 ± 0,11 (n = 19)	7,73 ± 0,04 (n = 55)					

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – вакцина из замороженной хорватской субстанции. X ± S – среднееарифметическое значение показателя ± стандартное (среднеквадратическое) отклонение; ** – показатель исключен из НД в 2016 г.; ПД (n) – паспортные данные (n – число паспортов) по результатам определения показателя в ФГУП «НПО «Микроген»; ИЦ – данные Испытательного центра (в скобках приведены данные по количеству серий, прошедших испытания в ИЦ МИБП ФГБУ «НЦЭСМП»).

качества в 155 сериях отечественной вакцины против краснухи из субстанции производства «Institute of Immunology, Inc.» (Республика Хорватия) за 2012 г. Полученные результаты представлены в табл. 1.

При сравнении показателей качества вакцины из субстанции хорватского производства с показателями качества вакцины, приготовленной из приобретенного штамма на базе московского предприятия, можно отметить, что значения анализируемых показателей за всё время исследования соответствовали нормативным требованиям.

Анализ специфической активности вакцины с 2012 г. по настоящее время показал, что содержание вируса в прививочной дозе как в сериях, изготовленных из субстанции хорватского производства, так и в сериях, приготовленных полностью по собственной технологии, всегда было выше минимально регламентированного уровня.

Из табл. 2, в которой представлена характеристика выпускаемых серий вакцины по содержанию вируса в прививочной дозе, следует, что около 35% серий содержали вирус с активностью в интервале 4,0 – 4,5 lg ТЦД₅₀/доза, 61% серий – в интервале 4,5 – 5,0 lg ТЦД₅₀/доза. Как видно из рис. 1, на котором показан мониторинг значений специфической активности вакцины против краснухи в течение 2013–2017 гг. по результатам определения в ИЦ МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, все серии препарата соответствовали требованиям нормативной документации (НД) и содержали вирус в количестве, превышающем минимально допустимое; разброс значений активности практически находился в пределах ± 2 стандартных отклонения (σ), что свидетельствовало о стабильности производства вакцины.

Обязательным требованием при выполнении испытаний специфической активности вакцины против краснухи является использование ОСО активности вакцины как в ИЦ МИБП ФГБУ «НЦЭСМП», так и на предприятии. В течение нескольких лет производства отечественной вакцины из хорватской субстанции в качестве стандартного образца (СО) активности использовали стандартный образец предприятия (СОП). В 2013 г. был всесторонне изучен и аттестован ОСО активности вакцины против краснухи (ОСО 42-28-426-2013), серия № 1 [23]. Использование СО необходимо для подтверждения приемлемости результатов определения специфической ак-

тивности вируса в вакцине. Критерии учёта результатов определения активности вируса в вакцине, представленные ниже, содержатся в фармакопейной статье предприятия (ФСП) и соответствуют Европейской фармакопее (ЕФ):

- диапазон доверительного интервала (p = 0,95) среднего значения титра СО, определённого при трёхкратном титровании 1 ампулы, должен быть в пределах ± 0,3 lg ТЦД₅₀;
- титр вируса в СО не должен отличаться более чем на 0,5 lg ТЦД₅₀ от аттестационного значения.

На рис. 2 представлена специфическая активность ОСО 42-28-426-2013 в течение нескольких лет использования его во время испытаний специфической активности коммерческих серий вакцины в ИЦ МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Из рисунка видно, что значение активности ОСО колебалось в пределах границ аттестованного значения A_{оц} = (4,63 ± 0,50) lg ТЦД₅₀/0,5 мл, что удовлетворяет критериям приемлемости полученных результатов, свидетельствует о стабильности условий проведения испытаний и надёжности оценки результатов определения специфической активности вакцины.

Особое внимание при контроле вакцины против краснухи было уделено выбору методики определения специфической активности вируса. Некоторые производители осуществляют учёт специфической активности вируса краснухи с помощью вируса везикулярного стоматита (ВВС), которым заражают клетки, инфицированные вирусом краснухи, и учитывают результаты по

Таблица 2

Характеристика вакцины против краснухи по содержанию вируса в прививочной дозе за 2012–2017 гг.

Год	Число анализируемых серий (по ПД)	Число серий с активностью вируса в lg ТЦД ₅₀ /0,5 мл			
		3,51 – 4,0	4,01 – 4,5	4,51 – 5,0	≥ 5
2012*	155	34	119	2	0
2013	136	0	87	49	0
2014	140	0	14	121	5
2015	118	0	26	92	0
2016	150	0	13	137	0
2017 (за 8 мес)	87	0	9	78	0

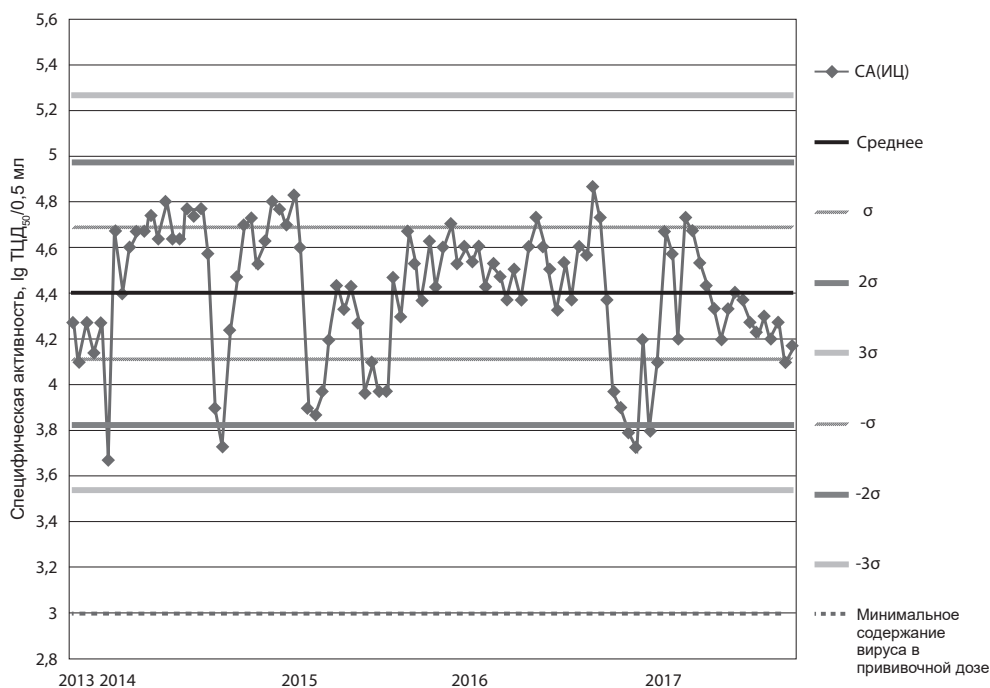


Рис. 1. Мониторинг значения специфической активности вакцины против краснухи за период 2013 – 2017 гг. (по данным ИЦ МИБП).

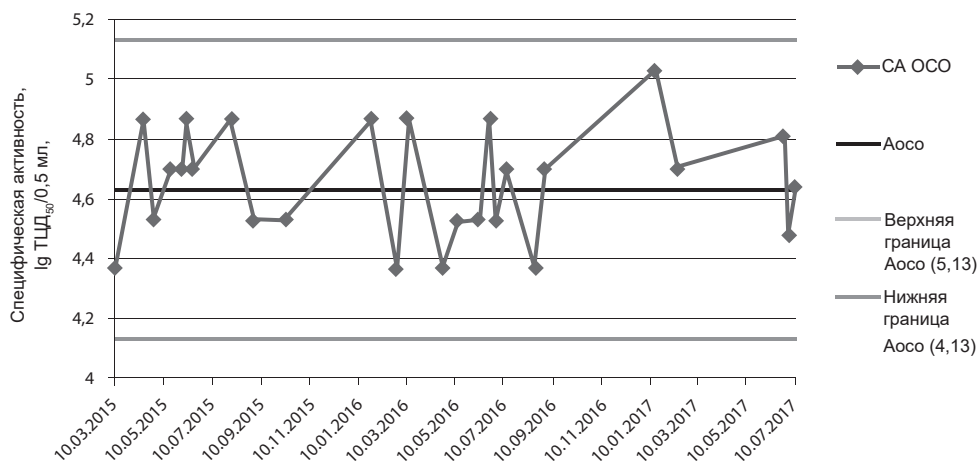


Рис. 2. Специфическая активность ОСО активности вакцины против краснухи за период 2015 – 2017 гг.

отсутствию цитопатического эффекта ВВС. В результате анализа нескольких модификаций титрования был выбран оптимальный вариант, при использовании которого визуально наблюдали ЦПД вируса краснухи на перевиваемой культуре клеток почек кролика RK-13 без интерференции с ВВС. Вирус краснухи в культуре клеток RK-13 вызывает характерное ЦПД в виде гроздевидных скоплений морфологически изменённых клеток (рис. 3). Использование ОСО при каждом титровании для определения активности вируса в вакцине также способствовало достоверной оценке результатов при учёте по ЦПД. Метод учета активности вируса краснухи по ЦПД без интерференции с ВВС является более простым и экономичным.

Результаты оценки термостабильности вакцины за 5,5 года наблюдения, представленные в табл. 1, также свидетельствуют о стабильности качества вакцины. Допустимое снижение

специфической активности препарата после прогревания при 37°C в течение 7 дней в соответствии с национальными и международными требованиями - не более 1,0 lg TCID₅₀; фактическое снижение активности вируса в вакцине в тесте термостабильности было в пределах 0,17 – 0,22 lg TCID₅₀. Аналогичные данные были получены при испытании вакцины против краснухи индийского производства по показателю качества «Термостабильность». Для сравнения снижение специфической активности индийской вакцины против краснухи в тесте термостабильности, по данным анализа результатов контроля 56 серий препарата, зафиксировано в пределах 0,24 – 0,31 lg TCID₅₀.

В 2015 г. в НД на вакцину против краснухи культуральную живую введен показатель «Остаточное количество БСА». Остаточное количество БСА почти в 70% выпущенных серий было менее определяемого уровня, т. е. менее 1,2 нг/доза. Около 30% серий содержали БСА в среднем в количестве 1,68 нг в прививочной дозе, что намного меньше нормативного требования – не более 50 нг в прививочной дозе.

Анализ некоторых показателей, таких как «Точность розлива» и «Потеря в массе при высушивании», выполненный на представительном материале, показывает, насколько стабильно технология производства вакцины обеспечивает надлежащее качество.

По показателю «Точность розлива», по которому можно судить о стандартности вакцины по содержанию вируса в каждой ампуле в пределах

серии препарата, проанализировано качество вакцины за 4 года. Точность розлива оценивается по коэффициенту вариации массы сухого остатка в ампуле. По требованиям НД коэффициент вариации массы сухого остатка составляет 10%. Среднегодовые показатели коэффициента вариации массы сухого остатка по ПД 551 серии вакцины (см. табл. 1) колебались от 0,52 ± 0,20 до 0,73 ± 0,29%, что значительно ниже нормативного требования по этому показателю.

Регламентированный уровень потери в массе при высушивании способствует наряду с другими технологическими приёмами сохранению вируса в ампулах в пределах срока годности. Анализ ПД 634 серий вакцины против краснухи по этому показателю с 2013 г. по настоящее время показал, что все серии имели остаточную влагу менее 1%. Результаты испытаний вакцины по этому показателю в ИЦ МИБП ФГБУ «НЦЭСМП»

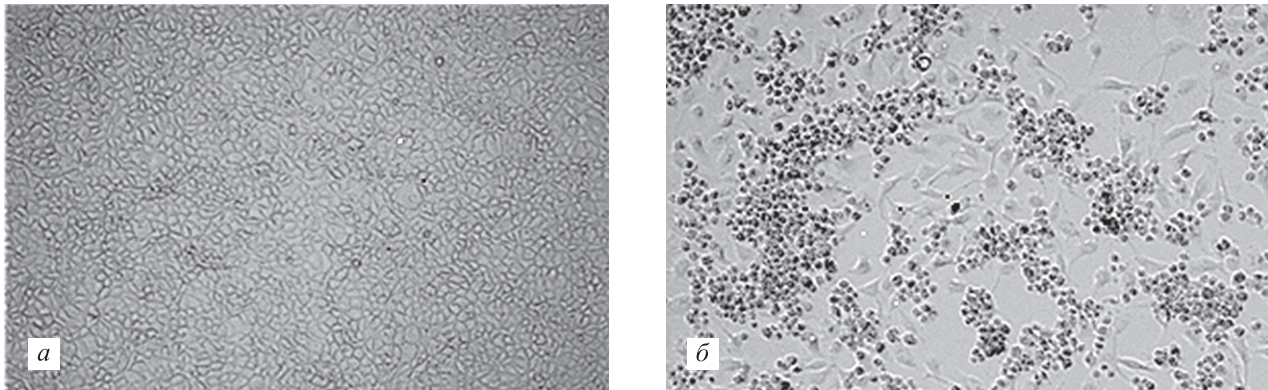


Рис. 3. Перевиваемая культура клеток почек кролика RK-13. Ув. 100.

a - контроль: эпителиоподобные клетки без признаков зернистости и дегенерации;
б – ЦПД вируса краснухи (титрование коммерческой серии вакцины против краснухи, разведение 10^{-1}).

Минздрава России практически совпали с ПД. Средний показатель по этому параметру качества 119 проконтролированных серий варьировал от $0,91 \pm 0,16$ до $1,10 \pm 0,42\%$.

Представленные материалы анализа количественных параметров качества отечественной вакцины против краснухи продемонстрировали стандартность качества вакцины, которая является следствием стандартности и стабильности технологии её производства. Стандартная технология производства отечественной вакцины обеспечивается также благодаря отлаженной системе приготовления посевных вирусов. Анализ пассажной характеристики производственных материалов вируса краснухи с 2013 г. показал, что стандартная пассажная характеристика препарата сохраняется в течение всего времени его выпуска.

Обсуждение

Ретроспективный анализ качества медицинских иммунобиологических препаратов очень важен для обеспечения возможности управления качеством препарата. В течение анализируемого промежутка времени совершенствовались требования к качеству препарата, что отражалось на изменениях НД.

НД предприятия, в соответствии с требованиями которой выпускается вакцина против краснухи в настоящее время, отличается по набору контролируемых показателей от документации, по которой контролировалась вакцина из субстанции хорватского производства [19, 21].

С 2015 г. в соответствии с требованиями ФС.3.3.1.0024.15. (ГФХП) отечественная вакцина против краснухи контролируется на остаточное содержание БСА, которое не должно превышать 50 нг в прививочной дозе. Это важный показатель качества вакцины, так как БСА является чужеродным белком, и с ним связаны аллергизирующие свойства вакцины. Как показал анализ ПД с 2015 г. по настоящее время (в течение 2 лет 7 мес), почти в 70% выпущенных серий содержание БСА было менее определяемого уровня. Около 30% серий содержали БСА в количестве, намного меньшем допустимого национальными и международными требованиями.

Следует отметить, что субстанция хорватского производства, поступающая на московское предприятие в качестве полуфабриката для изготовления вакцины, содержала антибиотик неомицина сульфат, который использовался при культивировании производственного субстрата и оставался в готовом продукте в следовых количествах. В процессе изготовления вакцины из штамма RA 27/3 в ФГУП «НПО «Микроген» антибиотик не используется.

Благодаря этим двум фактам аллергизирующие свойства отечественной вакцины, изготавливаемой целиком по собственной технологии, минимизированы.

С 2016 г. с учётом стабильности производства и с целью гармонизации национальных требований с требованиями ЕФ из числа контролируемых показателей готового продукта исключён показатель «Точность розлива». В соответствии с требованиями НД коэффициент вариации массы сухого остатка должен быть не более 10%. Дозирующее оборудование предприятия позволяет получить более высокую точность розлива. Анализ сводных протоколов производства и контроля вакцины по этому показателю с 2012 до 2016 г. показал, что средняя величина этого показателя не достигала 1%. Это значительно ниже нормативного требования и обеспечивает стандартное содержание вируса в каждой ампуле.

Ретроспективный анализ качества отечественной вакцины против краснухи по данным, представленным в сводных протоколах производства, позволил также оценить стандартность технологии производства, проследив пассажные уровни производственных материалов. Анализ пассажной характеристики производственных материалов вируса краснухи с 2013 г. показал, что регламентированная пассажная характеристика препарата сохраняется в течение всего времени его выпуска.

Представленные материалы анализа количественных параметров качества отечественной вакцины против краснухи свидетельствуют о стандартности качества вакцины, которая является следствием стандартности и стабильности технологии её производства. Вышеизложенное позволяет сделать вывод о высоком качестве отечественной вакцины для профилактики краснухи.

Результаты анализа качества вакцинного препарата и эффективности вакцинопрофилактики краснухи являются чрезвычайно важными и полезными как для населения, так и для медицинских работников и студентов медицинских образовательных учреждений. Выполнение программы элиминации краснухи и предупреждения СВК требует значительного увеличения охвата населения прививками. Важным фактором для увеличения и поддержания на высоком уровне охвата иммунизацией против краснухи является формирование положительного отношения населения к вакцинопрофилактике и понимание, что вакцинация против краснухи обеспечивает защиту здоровья и предотвращает возникновение такой тяжелой патологии у детей, как СВК. Стратегическим планом элиминации краснухи предусматривалась необходимость совершенствовать доступность для организаторов здравоохранения и населения взвешенной информации о пользе и риске вакцинации против краснухи. В этом аспекте информации о качестве отечественной вакцины, используемой в настоящее время для массовой профилактики краснухи, принадлежит значительная роль^{1,2}.

Выводы

Проведенный нами ретроспективный анализ лабораторных показателей качества отечественной вакцины против краснухи позволяет сделать вывод о стандартности и стабильности качества препарата и стабильности технологии его производства.

Эпидемиологическая эффективность отечественной вакцины против краснухи на основе штамма RA 27/3, применение которой с 2008 г. привело к достижению спорадического уровня заболеваемости краснухой в стране, подтверждает соответствие препарата национальным и международным требованиям.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 8-10 см. REFERENCES)

- Итоги международной конференции «Теоретические и практические аспекты элиминации кори». *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2006; (1): 14-7.
- Бичурина М.А., Лаврентьева И.Н., Железнова Н.В., Антипова А.Ю., Тимофеева Е.В. Заболеваемость краснухой на северо-западе России на этапе элиминации инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2014; 4(3): 249-56.
- Управление Роспотребнадзора по городу Москве. <http://77.rosпотребнадzor.ru/>
- Шамсутдинова О.А. Живые аттенуированные вакцины для иммунопрофилактики. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(2): 107-16.
- Plotkin S.A., Orenstein W.A. Вакцина против краснухи. Опыт применения в мире. *Информационный бюллетень «Вакцинация»*. 1999; (1): 6-7.
- Бектимиров Т.А. Мировой опыт иммунопрофилактики краснухи. *Вакцинация*. 2004; 36(6): 11-2.
- Бектимиров Т.А. Успехи вакцинопрофилактики кори, краснухи и эпидемического паротита за рубежом. *Вакцинация*. 2006; (4): 4-5.
- Гайдерова Л.А., Юнасова Т.Н., Попов В.Ф., Ельшина Г.А., Горбунов М.А., Хржановская И.Н. Пострегистрационная оценка индийской комбинированной вакцины для профилактики кори, паротита и краснухи. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005; (6): 22-4.
- Гайдерова Л.А., Юнасова Т.Н., Шитикова О.Ю., Попов В.Ф., Игнатьев Г.М., Горбунов М.А. Пострегистрационная оценка отечественных и зарубежных вакцин для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2013; (1): 16-22.
- Попов В.Ф., Юнасова Т.Н., Горбунов М.А., Шитикова О.Ю., Павлова Л.И., Гайдерова Л.А. Результаты клинических испытаний по оценке вакцин против краснухи Республики Хорватии при регистрации в РФ. В кн.: *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунокоррекция»*. М.; 2004: 70.
- Попов В.Ф., Юнасова Т.Н., Аксенов Л.А., Аверина О.А., Шитикова О.Ю., Иванов А.А. Оценка антигенности и реактогенности индийской вакцины против краснухи. В кн.: *Материалы конференции «Достижения отечественной эпидемиологии в XX веке. Взгляд в будущее»*. СПб.; 2001; 250.
- Попов В.Ф., Юнасова Т.Н., Аксенов Л.А., Аверина О.А., Шитикова О.Ю., Фролова Г.С. и др. Испытания вакцины против кори, паротита и краснухи производства фирмы «Серум Инститьют оф Индия Лтд». В кн.: *Материалы конференции «Достижения отечественной эпидемиологии в XX веке. Взгляд в будущее»*. СПб.; 2001; 250.
- Игнатьев Г.М., Отрашевская Е.В., Неверов А.А., Кулак М.В., Юнасова Т.Н., Суханова Л.Л. и др. Вакцинопрофилактика кори, паротита и краснухи. В кн.: *Сборник научных трудов «Современные проблемы инфекционной патологии человека»*. Выпуск 5. Минск; 2012; 330.
- Фармакопейная статья предприятия ЛП-000463-010311 на Вакцину против краснухи культуральную живую.
- Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов. 43-й доклад. Серия технических докладов ВОЗ № 840. Женева; 1994.
- Фармакопейная статья предприятия 42-0504-7817-06 на Вакцину против краснухи культуральную живую аттенуированную.
- Государственная фармакопея РФ XIII. Фармакопейная статья 3.3.1.0024.15 на Вакцину против краснухи культуральную живую.
- Фармакопейная статья предприятия ЛП-00463-281216. на Вакцину против краснухи культуральную живую.
- Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика; 1999.

- Юнасова Т.Н., Фадейкина О.В., Сидоренко Е.С., Суханова Л.Л., Шитикова О.Ю., Саркисян К.А. и др. Разработка и изучение отраслевого стандартного образца активности вакцин против краснухи. *Биопрепараты. Профилактика, Диагностика, Лечение*. 2015; (3): 49-53.

REFERENCES

- Results of the international conference «Theoretical and practical aspects of measles elimination». *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2006; (1): 14-7. (in Russian)
- Bichurina M.A., Lavrent'eva I.N., Zheleznova N.V., Antipova A.Yu., Timofeeva E.V. Incidence of rubella in North West Russia on the stage of elimination of rubella. *Infektsiya i immunitet*. 2014; 4(3): 249-56. (in Russian)
- Office of Rosпотребnadzor in the city of Moscow. <http://77.rosпотребnadzor.ru/> (in Russian)
- Shamsutdinova O.A. Live attenuated vaccines for the immunoprophylaxis. *Infektsiya i immunitet*. 2017; 7(2): 107-16. (in Russian)
- Plotkin S.A., Orenstein W.A. The history of rubella and rubella vaccination leading to elimination. *Informatsionnyy byulleten' «Vaksinatziya»*. 1999; (1): 6-7. (in Russian)
- Bektimirov T.A. World experience of rubella immune prophylaxis. *Vaksinatziya*. 2004; 36(6): 11-2. (in Russian)
- Bektimirov T.A. Progress in vaccine prevention of measles, rubella and mumps abroad. *Vaksinatziya*. 2006; (4): 4-5. (in Russian)
- BBC. «Rubella (German measles) eradicated from Americas». Available at: <http://www.bbc.com/news/world-us-canada-32523300>
- PAHO. «Americas region is declared the world's first to eliminate rubella». Available at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10798&Itemid=1926&lang=en
- Kretsinger K., Strebel P., Kezaala R., Goodson J.L. Transitioning Lessons Learned and Assets of the Global Polio Eradication Initiative to Global and Regional Measles and Rubella Elimination. *J. Infect. Dis.* 2017; 216(Suppl. 1): S308-15.
- Gayderova L.A., Yunasova T.N., Popov V.F., El'shina G.A., Gorbunov M.A., Khrzhanovskaya I.N. Post-registration evaluation of the Indian Combined Vaccine against measles, epidemical parotitis and rubella. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2005; (6): 22-4. (in Russian)
- Gayderova L.A., Yunasova T.N., Shitikova O.Yu., Popov V.F., Ignat'ev G.M., Gorbunov M.A. Post-approval evaluation of domestic and foreign vaccines for prophylaxis of measles, mumps and rubella. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2013; (1): 16-22. (in Russian)
- Popov V.F., Yunasova T.N., Gorbunov M.A., Shitikova O.Yu., Pavlova L.I., Gayderova L.A. Results of clinical trials evaluating the rubella vaccine of the Republic of Croatia when registered in the Russian Federation. In: *Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference «Vaccine Prophylaxis, Immunotherapy, Immunocorrection» [Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Vaksino profilaktika, immunoterapiya, immunokorreksiya»]*. Moscow; 2004. (in Russian)
- Popov V.F., Yunasova T.N., Aksekov L.A., Aверина O.A., Shitikova O.Yu., Ivanov A.A. Study and Evaluation of the Antigenic Activity and Reactogenicity of the Rubella Vaccine. In: *Proceedings of the Conference «Achievements of Domestic Epidemiology in the 20th Century. A Look into the Future» [Materialy konferentsii «Dostizheniya otechestvennoy epidemiologii v XX veke. Vzglyad v budushchee»]*. St. Petersburg; 2001, 250 (in Russian)
- Popov V.F., Yunasova T.N., Aksekov L.A., Aверина O.A., Shitikova O.Yu., Frolova G.S., et al. Evaluating of the vaccine against measles, mumps and rubella production of the firm «Serum Institute of India Ltd». In: *Proceedings of the Conference «Achievements of Domestic Epidemiology in the 20th Century. A Look into the Future» [Materialy konferentsii «Dostizheniya otechestvennoy epidemiologii v XX veke. Vzglyad v budushchee»]*. St. Petersburg; 2001, 250 (in Russian)
- Ignat'ev G.M., Otrasheskaya E.V., Neverov A.A., Kulak M.V. Yunasova T.N. Sukhanova L.L., et al. Vaccine prophylaxis of measles, mumps and rubella. In: *Collection of scientific papers «Modern problems of human infectious pathology»*. Issue 5 [Sbornik nauchnykh trudov «Sovremennye problemy infektsionnoy patologii cheloveka»]. Выпуск 5]. Minsk; 2012; 330 (in Russian)
- Pharmacopoeial article of the enterprise LP-000463- 010311 Rubella Vaccine live cultural. (in Russian)
- WHO Expert Committee on Biological Standardization. 43rd report. WHO Technical Report Series No. 840. Geneva; 1994.
- Pharmacopoeial article of the enterprise 42-0504-7817-06 Rubella Vaccine live cultural attenuated. (in Russian)
- State Pharmacopoeia XIII FS 3.3.1.0024.15 Rubella Vaccine live cultural. (in Russian)
- Pharmacopoeial article of the enterprise LP- 00463-281216 Rubella Vaccine live cultural. (in Russian)
- Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. New-York: McGraw-Hill; 1994.
- Yunasova T.N., Fadeykina O.V., Sidorenko E.S., Sukhanova L.L., Shitikova O.Yu., Sarkisyan K.A., et al. Development and study of the industry standard pattern of rubella vaccine activity. *Biopreparaty. Profilaktika. Diagnostika. Lechenie*. 2015; (3): 49-53. (in Russian)

Поступила 08.12.17

Принята в печать 12.12.17